

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 9 月 9 日 (09.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/082904 A1(51) 国際特許分類: C07D 471/04, A61K 31/437, 31/4545,  
31/496, 31/5377, A61P 29/00, 43/00部 治彦 (MANABE, Haruhiko). 高田 英宜 (TAKADA,  
Hidenori). 齊藤 隼 (SAITO, Jun).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003656

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 25 日 (25.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

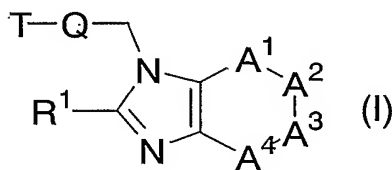
(30) 優先権データ:  
特願 2004-050934 2004 年 2 月 26 日 (26.02.2004) JP  
特願 2004-307948  
2004 年 10 月 22 日 (22.10.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵  
工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番  
1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯田 恭一郎  
(IIDA, Kyoichiro). 大坪 伸将 (OTSUBO, Nobumasa).  
窪山 剛之 (KUBOYAMA, Takeshi). 新井 仁 (ARAI,  
Hitoshi). 渡邊 昭彦 (WATANABE, Akihiko). 佐木 真由  
美 (SAKI, Mayumi). 檜浦 奈緒子 (HIURA, Naoko). 真(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護  
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE AND/OR THERAPEUTIC AGENT FOR NEUTROPHILIC INFLAMMATION DISEASE

(54) 発明の名称: 好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤



of the compound.

(57) Abstract: A preventive and/or therapeutic agent for neutrophilic inflammation diseases which contains as an active ingredient either a bicyclic heterocyclic compound represented by the formula (I) [wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, (un)substituted lower alkyl, etc.; A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup> represents N=CR<sup>3</sup>-CR<sup>4</sup>=CR<sup>5</sup> (wherein R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, and R<sup>5</sup> are the same or different and each represents hydrogen, (un)substituted lower alkyl, etc.), etc.; Q represents (un)substituted phenylene, etc.; and T represents (un)substituted lower alkyl, (un)substituted aryl, etc.] or a pharmacologically acceptable salt

[続葉有]

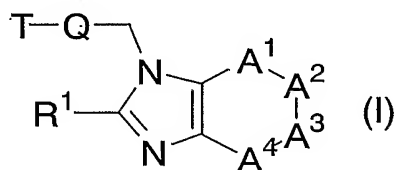


WO 2005/082904 A1



(57) 要約:

式 (I)



[式中、 $R^1$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表し、 $A^1-A^2-A^3-A^4$ は  $N=CR^3-CR^4=CR^5$  (式中、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す) 等を表し、 $Q$  は置換もしくは非置換のフェニレン等を表し、 $T$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアロイル等を表す] で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤等を提供する。

## 明 細 書

## 好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤

技 術 分 野

本発明は、二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤等に関する。

背 景 技 術

好中球は、炎症部位に浸潤し、スーパーオキシドアニオン、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF) - $\alpha$ 等を産生し、炎症を促進する作用を有している。慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、関節炎、敗血症、虚血再還流障害、肺線維症等の種々の炎症性疾患で好中球の関与が示唆されている[ラボラトリー・インベスティゲーション (Laboratory Investigation)、2000 年、80 巻、p. 617-653]。好中球の浸潤は、好中球遊走因子により誘導される。従って、好中球遊走因子の産生及び、好中球の浸潤を抑制することが、これらの疾患の治療に重要であると思われる。

GPR4 は、G 蛋白質共役型レセプター蛋白質 (以下、GPCR と略す) であり、脂質であるスフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) やリゾホスファチジルコリン (LPC) と結合し、シグナルを伝達すること及び GPR4 発現細胞の遊走を誘導することが報告されている[ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、2001 年、276 巻、p. 41325-41335]。

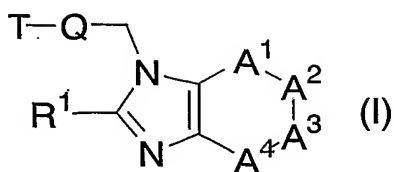
一方、二環性複素環化合物としては、血圧降下作用を有するベンズアゾール誘導体 (特開平 6-73051、EP520723)、ベンゾイミダゾール誘導体 (EP560330、特開平 4-360874)、インドール誘導体 (US5151435、EP520724、EP429257)、ベンゾフラン誘導体 (EP546449、EP514197、US5789415)、抗頭痛作用を有するインドールまたはベンゾフラン誘導体 (W093/23396)、血小板活性化因子阻害作用を有するイミダゾピリジン誘導体 (W094/12500) 及びプリン誘導体 (US5861403)、ホスホジエステラーゼ IV 阻害作用を有するプリン誘導体 (W099/24432) ならびに抗炎症作用を有するベンズイミダゾール誘導体、イミダゾピリジン誘導体及びイミダゾピリミジン誘導体 (特開平 9-176116) が知られている。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤等を提供することにある。

本発明は、以下の (1) ~ (76) に関する。

(1) 式 (I)



〔式中、 $R^1$  は水素原子、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、

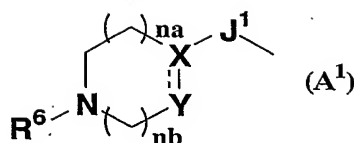
$A^1-A^2-A^3-A^4$  は  $CR^2=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一または異なって、それぞれ前記  $R^1$  と同義である）、 $N=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-N=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-CR^4=N$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）、 $N=CR^3-N=CR^5$ （式中、 $R^3$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=N$ （式中、 $R^2$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）または  $N=CR^3-CR^4=N$ （式中、 $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）を表し、

$Q$  は置換もしくは非置換のフェニレン、置換もしくは非置換のナフチレン、置換もしくは非置換のヘテロアリレンまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の 1 つの水素原子を除いてできる 2 価基を表し、

$T$  は (i) ホルミル、(ii) 置換もしくは非置換の低級アルキル、(iii) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、(iv) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、(v) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、(vi) 置換もしくは非置換のアリール、(vii) 置換もしくは非置換のアラルキル、(viii) 置換もしくは非置換のアロイル、(ix) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）、(x) 置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、

(xi) 式 (A')





[式中、na は0～3 の整数を表し、

nb は1～4 の整数を表し、

J<sup>1</sup> は単結合またはカルボニルを表し、

X—Y はCR<sup>7</sup>—CH<sub>2</sub> (式中、R<sup>7</sup> は水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ホルミル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級シクロアルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルアミノを表す) またはC=CH を表し、

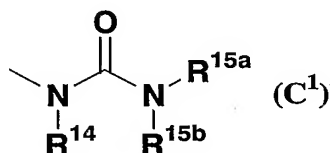
R<sup>6</sup> は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表す]、

(xii) —NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> [式中、R<sup>11a</sup> 及び R<sup>11b</sup> は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)または置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル(該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない)を表すか、または R<sup>11a</sup> 及び R<sup>11b</sup> が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、

(xiii) —OR<sup>12</sup> [式中、R<sup>12</sup> は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素

環基（テトラゾリルを除く）、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル（該芳香族複素環オキシカルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル（該芳香族複素環スルホニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）または $-C(=O)NR^{13a}R^{13b}$ （式中、 $R^{13a}$  及び  $R^{13b}$  はそれぞれ前記  $R^{11a}$  及び  $R^{11b}$  と同義である）を表す]、

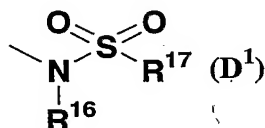
(xiv) 式 (C<sup>1</sup>)



（式中、 $R^{14}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

$R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  はそれぞれ前記  $R^{11a}$  及び  $R^{11b}$  と同義である）、

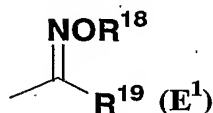
(xv) 式 (D<sup>1</sup>)



（式中、 $R^{16}$  は前記  $R^{14}$  と同義であり、

$R^{17}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す）、

(xvi) 式 (E<sup>1</sup>)



〔式中、 $R^{18}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、 $R^{19}$  は前記  $R^{17}$  と同義である〕、

(xvii)  $-C(=X^1)-OR^{20}$  [式中、 $X^1$  は酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^{20}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す。但し、 $X^1$  が酸素原子を表す場合は、 $R^{20}$  は水素原子ではない]、

(xviii)  $-C(=X^2)-NR^{21a}R^{21b}$  (式中、 $X^2$  は前記  $X^1$  と同義であり、 $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  はそれぞれ前記  $R^{11a}$  及び  $R^{11b}$  と同義である)、または

(xix) 式 (B<sup>1</sup>)



{式中、 $E=F$  は  $CR^9=CR^{10}$  [式中、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す] または  $C\equiv C$  を表し、

$R^8$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）または  $-C(R^{A1})(R^{A2})NR^{B1}R^{B2}$  [式中、 $R^{A1}$  及び  $R^{A2}$  は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{A1}$  及び  $R^{A2}$  が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、または  $R^{A1}$  及び  $R^{A2}$  が一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^{B1}$  及び  $R^{B2}$  はそれぞれ前記  $R^{11a}$  及び  $R^{11b}$  と同義である] を表す] で表される二環性複素環化合

物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(2) T が式 (F<sup>1</sup>)

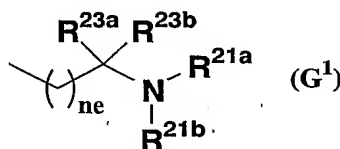


[式中、nd は 0～3 の整数を表し、

R<sup>22a</sup> 及び R<sup>22b</sup> は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、R<sup>22a</sup> 及び R<sup>22b</sup> が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、または R<sup>22a</sup> 及び R<sup>22b</sup> が一緒になって酸素原子または硫黄原子を表し、

R<sup>20</sup> は前記と同義である。但し、R<sup>22a</sup> 及び R<sup>22b</sup> が一緒になって酸素原子を表す場合は、R<sup>20</sup> は水素原子ではない] である前記 (1) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

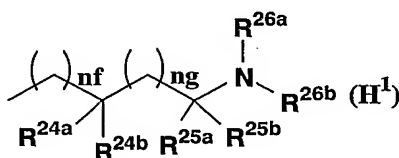
(3) T が式 (G<sup>1</sup>)



(式中、ne は 0～3 の整数を表し、

R<sup>21a</sup> 及び R<sup>21b</sup> はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>23a</sup> 及び R<sup>23b</sup> はそれぞれ前記 R<sup>22a</sup> 及び R<sup>22b</sup> と同義である) である前記 (1) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(4) R<sup>21a</sup> 及び R<sup>21b</sup> の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 (H<sup>1</sup>)



[式中、nf は 0～5 の整数を表し、

ng は 0～3 の整数を表し、

R<sup>24a</sup> 及び R<sup>24b</sup> は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキ

ル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、または  $R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  が一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表し、

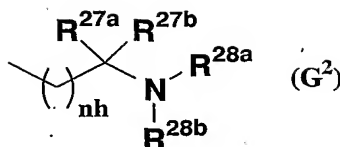
$R^{25a}$  及び  $R^{25b}$  は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{25a}$  及び  $R^{25b}$  が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、 $R^{25a}$  及び  $R^{25b}$  が一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表すか、または  $R^{25a}$  もしくは  $R^{25b}$  が  $R^{26a}$  もしくは  $R^{26b}$ 、ならびにそれぞれが隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成するか、または  $R^{26a}$  もしくは  $R^{26b}$  が  $R^{25a}$  もしくは  $R^{25b}$ 、ならびにそれぞれが隣接する窒素原子及び炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する] である前記 (3) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(5) T が式 (B<sup>2</sup>)

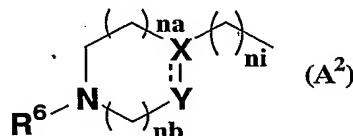


[式中、E—F は前記と同義であり、 $R^{8a}$  は式 (G<sup>2</sup>)



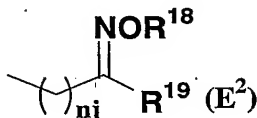
(式中、nh、R<sup>27a</sup>、R<sup>27b</sup>、R<sup>28a</sup>及びR<sup>28b</sup>は、それぞれ前記nd、R<sup>A1</sup>、R<sup>A2</sup>、R<sup>B1</sup>及びR<sup>B2</sup>と同義である)を  
表す]である前記(1)記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(6) Tが式(A<sup>2</sup>)



(式中、niは0~2の整数を表し、na、nb、X—Y及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である)である前記(1)記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

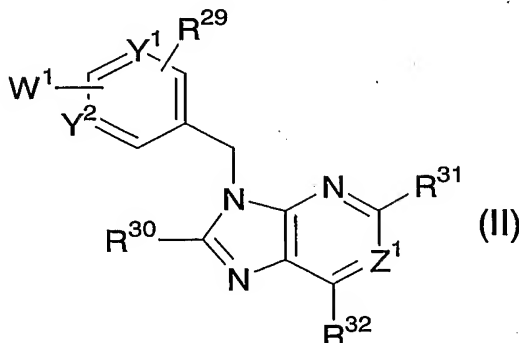
(7) Tが式(E<sup>2</sup>)



(式中、njは0~3の整数を表し、R<sup>18</sup>及びR<sup>19</sup>はそれぞれ前記と同義である)である前記(1)記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(8) 前記(1)~(7)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR4受容体拮抗剤。

(9) 式(II)



{式中、Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は同一または異なってCHまたは窒素原子を表し、W<sup>1</sup>は前記Tと同義であり、

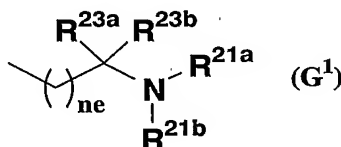
Z<sup>1</sup>は窒素原子またはCR<sup>33</sup> [式中、R<sup>33</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換

もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す] を表し、

$R^{29}$  は水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

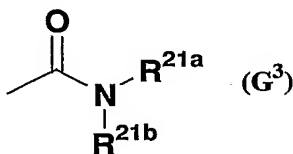
$R^{30}$ 、 $R^{31}$  及び  $R^{32}$  は同一または異なって水素原子、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す} で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(10)  $W^I$  が式 ( $G^1$ )



(式中、ne、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{23a}$  及び  $R^{23b}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

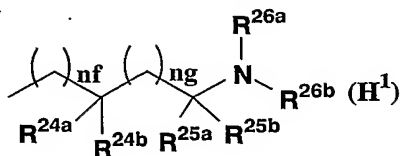
(11)  $W^I$  が式 ( $G^3$ )



(式中、 $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾

患の予防及び／または治療剤。

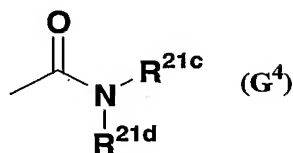
(12)  $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 (H)



(式中、nf、ng、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記

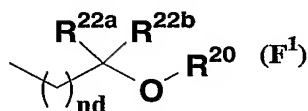
(10) または(11)記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(13)  $W^1$  が式  $(G^4)$



（式中、R<sup>21c</sup> 及び R<sup>21d</sup> は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、または R<sup>21c</sup> 及び R<sup>21d</sup> が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）である前記（9）記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(14)  $W^1$  が式  $(F^1)$



(式中、nd、R<sup>20</sup>、R<sup>22a</sup>及びR<sup>22b</sup>はそれぞれ前記と同義である)である前記(9)記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(15)  $W^1$  が式  $(B^2)$



(式中、E—F 及び R<sup>8a</sup>はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

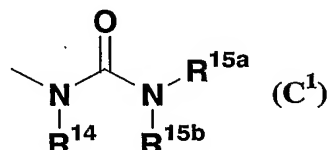
(16)  $W^I$ が $-NR^{IIa}R^{IIb}$  (式中、 $R^{IIa}$  及び  $R^{IIb}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(17) W<sup>1</sup> が-NHR<sup>11a</sup> (式中、R<sup>11a</sup> は前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。



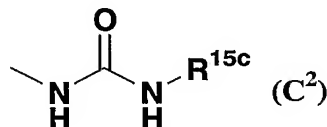
(18)  $W^1$  が  $-NHR^{11c}$  [式中、 $R^{11c}$  は置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）を表す] である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(19)  $W^1$  が式 (C<sup>1</sup>)



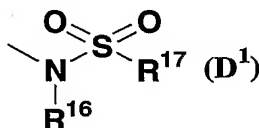
(式中、 $R^{14}$ 、 $R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(20)  $W^1$  が式 (C<sup>2</sup>)



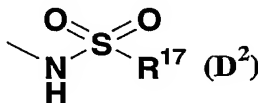
(式中、 $R^{15c}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(21)  $W^1$  が式 (D<sup>1</sup>)



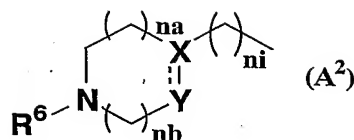
(式中、 $R^{16}$  及び  $R^{17}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(22)  $W^1$  が式 (D<sup>2</sup>)



(式中、 $R^{17}$  は前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(23)  $W^1$  が式 (A<sup>2</sup>)



(式中、na、nb、ni、 $X=Y$  及び  $R^6$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(24)  $W^1$  が式 (E<sup>2</sup>)



(式中、nj、 $R^{18}$  及び  $R^{19}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(25)  $R^{29}$  が水素原子である前記 (9) ~ (24) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(26)  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  及び  $R^{32}$  が同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは置換もしくは非置換の低級アルキルである前記 (9) ~ (25) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(27)  $Z^1$  が  $CR^{33}$  (式中、 $R^{33}$  は前記と同義である) である前記 (9) ~ (26) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(28)  $Z^1$  が CH である前記 (9) ~ (26) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(29)  $Y^1$  及び  $Y^2$  が CH である前記 (9) ~ (28) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(30)  $Y^1$  及び  $Y^2$  が窒素原子である前記 (9) ~ (28) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

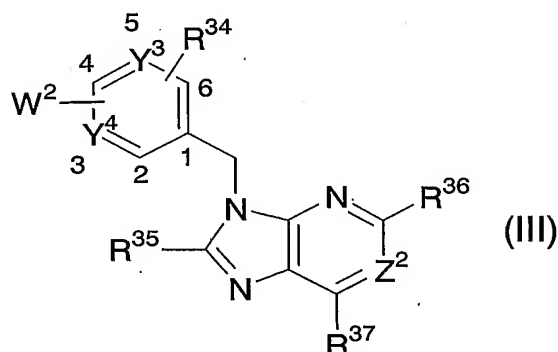
(31)  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  及び  $R^{32}$  が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである前記 (9) ~ (30) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(32)  $R^{30}$  及び  $R^{32}$  が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキル

であり、 $R^{31}$  がハロゲンである前記 (9) ~ (30) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(33) 前記 (9) ~ (32) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体拮抗剤。

(34) 式 (III)



{式中、 $Y^3$  及び  $Y^4$  はそれぞれ前記  $Y^1$  及び  $Y^2$  と同義であり、

$W^2$  はベンゼン環の 3 位、4 位または 5 位に結合し、(i) ホルミル、

(ii) 低級アルキルまたは以下の置換基群 A より選ばれる同一のまたは異なる 1~3 の置換基で置換された低級アルキル [置換基群 A: ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、トリフルオロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アリール置換低級アルカノイル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く)]、

(iii) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、

(iv) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、

(v) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、

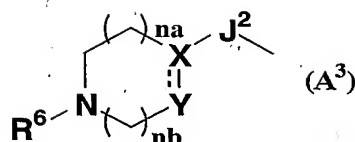
(vi) 置換もしくは非置換のアリール、

(vii) 置換もしくは非置換のアラルキル、

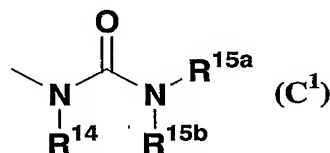
(viii) 置換もしくは非置換のアロイル、

(ix) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く)、

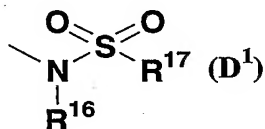
(x) 置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル (該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない)、

(xi) 式 (A<sup>3</sup>)

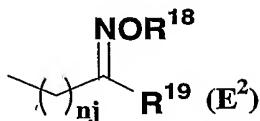
[式中、na、nb、R<sup>6</sup>及びX—Yはそれぞれ前記と同義であり、J<sup>2</sup>は単結合、カルボニル、  
-CH<sub>2</sub>-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-を表す]、

(xii) -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> (式中、R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>はそれぞれ前記と同義である)、(xiii) -OR<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>は前記と同義である)、(xiv) 式 (C<sup>1</sup>)

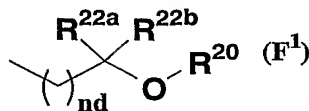
(式中、R<sup>14</sup>、R<sup>15a</sup>及びR<sup>15b</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

(xv) 式 (D<sup>1</sup>)

(式中、R<sup>16</sup>及びR<sup>17</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

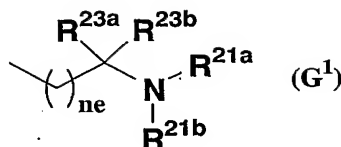
(xvi) 式 (E<sup>2</sup>)

(式中、nj、R<sup>18</sup>及びR<sup>19</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

(xvii) 式 (F<sup>1</sup>)

(式中、nd、R<sup>20</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

(xviii) 式 (G<sup>1</sup>)



(式中、ne、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{23a}$  及び  $R^{23b}$  はそれぞれと同義である)、または  
(xix) 式 (B')



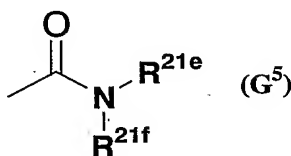
(式中、E—F 及び  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) を表し、

$R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$  及び  $Z^2$  は、それぞれ前記  $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$  及び  $Z^1$  と同義である。

但し、 $Z^2$  が窒素原子であり、 $R^{35}$  が水素原子または低級アルキルであり、 $R^{36}$  及び  $R^{37}$  がそれぞれ水素原子、低級アルキルまたは脂環式複素環基であり、 $R^{34}$  が低級アルコキシまたはハロゲン置換低級アルコキシである場合、 $W^2$  は  $\text{—OR}^{12a}$  (式中、 $R^{12a}$  は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキルまたは低級シクロアルキルを表す) ではなく、

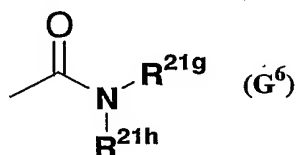
$Z^2$  が窒素原子または CH であり、 $R^{35}$  が水素原子であり、 $R^{36}$  及び  $R^{37}$  の一方が水素原子であり、もう一方が水素原子、低級アルキルまたはアリールであり、 $R^{34}$  が水素原子またはアミノである場合、 $W^2$  はアミノ及びヒドロキシではなく、

$Z^2$  が窒素原子であり、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$  及び  $R^{37}$  が水素原子であり、 $R^{34}$  が水素原子、ハロゲン、低級アルコキシまたは置換もしくは非置換の低級アルキルである場合、 $W^2$  は式 (G<sup>5</sup>)



[式中、 $R^{21e}$  及び  $R^{21f}$  は同一または異なって低級アルキル、(置換もしくは非置換の低級シクロアルキル)置換低級アルキル、低級シクロアルキルまたは低級アルキル置換低級シクロアルキルを表す] ではなく、

$Z^2$  が  $\text{CR}^{33a}$  (式中、 $R^{33a}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) である場合、 $W^2$  は式 (G<sup>6</sup>)



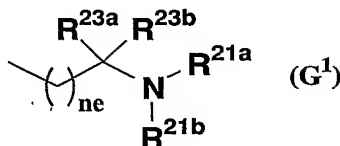
[式中、 $R^{21g}$  及び  $R^{21h}$  は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級シクロアルキル、下記の置換基群 B から選ばれる 1 から 3 の置換基によって置換された低級シクロアルキル (置換基群 B : ハロゲン、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ)、アリール、前記置換基群 B から選ばれる 1 から 3 の置換基によって置換されたアリール、アラルキルまたは前記置換基群 B から選ばれる 1 から 3 の置換基によって置換されたアラルキルを表す] ではない} で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(35)  $W^2$  が式 ( $B^2$ )



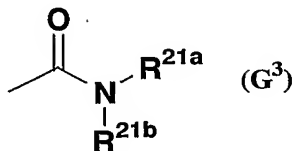
(式中、 $E=F$  及び  $R^{8a}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(36)  $W^2$  が式 ( $G^1$ )



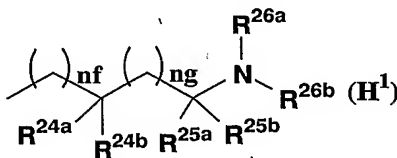
(式中、 $ne$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{23a}$  及び  $R^{23b}$  はそれぞれと同義である) である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(37)  $W^2$  が式 ( $G^3$ )

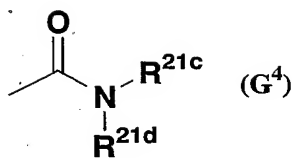


(式中、 $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(38)  $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 ( $H^1$ )



(式中、 $nf$ 、 $ng$ 、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (36) または (37) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

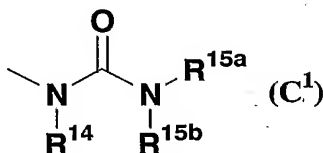
(39) W<sup>2</sup>が式 (G<sup>4</sup>)

(式中、R<sup>21c</sup> 及び R<sup>21d</sup> はそれぞれ前記と同義である) である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

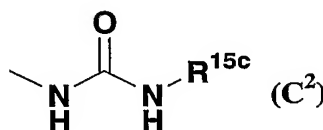
(40) W<sup>2</sup>が-NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> (式中、R<sup>11a</sup> 及び R<sup>11b</sup> はそれぞれ前記と同義である) である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(41) W<sup>2</sup>が-NHR<sup>11a</sup> (式中、R<sup>11a</sup> は前記と同義である) である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

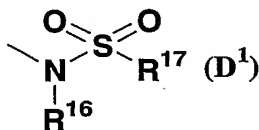
(42) W<sup>2</sup>が-NHR<sup>11c</sup> (式中、R<sup>11c</sup> は前記と同義である) である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(43) W<sup>2</sup>が式 (C<sup>1</sup>)

(式中、R<sup>14</sup>、R<sup>15a</sup> 及び R<sup>15b</sup> はそれぞれ前記と同義である) である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(44) W<sup>2</sup>が式 (C<sup>2</sup>)

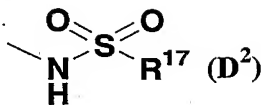
(式中、R<sup>15c</sup> は前記と同義である) である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(45) W<sup>2</sup>が式 (D<sup>1</sup>)

(式中、R<sup>16</sup> 及び R<sup>17</sup> はそれぞれ前記と同義である) である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

合物またはその薬理学的に許容される塩。

(46)  $W^2$ が式 (D<sup>2</sup>)



(式中、 $R^{17}$ は前記と同義である)である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(47)  $W^2$ が $\text{-NHR}^{11d}$  (式中、 $R^{11d}$ は置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニルを表す)である前記 (34) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(48)  $R^{34}$ が水素原子である前記 (34) ~ (47) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(49)  $R^{35}$ 、 $R^{36}$  及び  $R^{37}$  が同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは置換もしくは非置換の低級アルキルである前記 (34) ~ (48) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(50)  $Z^2$ が $\text{CR}^{33}$  (式中、 $R^{33}$ は前記と同義である)である前記 (34) ~ (49) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(51)  $Z^2$ が $\text{CH}$ である前記 (34) ~ (49) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(52)  $Y^3$  及び  $Y^4$  が $\text{CH}$ である前記 (34) ~ (51) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(53)  $Y^3$  及び  $Y^4$  が窒素原子である前記 (34) ~ (51) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(54)  $R^{35}$ 、 $R^{36}$  及び  $R^{37}$  が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである前記 (34) ~ (53) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(55)  $R^{35}$  及び  $R^{37}$  が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルであり、 $R^{36}$ がハロゲンである前記 (34) ~ (53) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(56) 前記 (34) ~ (55) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。



(57) 前記 (34) ～ (55) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体拮抗剤。

(58) 前記 (34) ～ (55) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(59) 前記 (1) ～ (7) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤。

(60) 前記 (9) ～ (32) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤。

(61) 前記 (34) ～ (55) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤。

(62) 前記 (1) ～ (7) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、好中球性炎症疾患の予防及び／または治療方法。

(63) 前記 (1) ～ (7) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療方法。

(64) 前記 (9) ～ (32) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、好中球性炎症疾患の予防及び／または治療方法。

(65) 前記 (9) ～ (32) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療方法。

(66) 前記 (34) ～ (55) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、好中球性炎症疾患の予防及び／または治療方法。

(67) 前記 (34) ～ (55) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療方法。

(68) 好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、前記 (1) ～ (7) のい

ずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(69) GPR4 受容体拮抗剤の製造のための、前記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(70) GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、前記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(71) 好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、前記 (9) ~ (33) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(72) GPR4 受容体拮抗剤の製造のための、前記 (9) ~ (33) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(73) GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、前記 (9) ~ (33) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(74) 好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、前記 (34) ~ (55) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(75) GPR4 受容体拮抗剤の製造のための、前記 (34) ~ (55) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(76) GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、前記 (34) ~ (55) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

以下、式 (I)、(II) または (III) で表される化合物をそれぞれ化合物 (I)、(II) または (III) という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物 (I)、(II) 及び (III) の各基の定義において、

ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。

ハロゲン置換低級アルキル及びハロゲン置換低級アルコキシにおけるハロゲンは、前記ハロゲンと同義である。

低級アルキルとしては、例えば直鎖状または分岐状の炭素数 1~10 のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル

等が挙げられる。

低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルコキシ及び低級アルキル置換低級シクロアルキルにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、ハロゲン置換低級アルコキシ及びアリール置換低級アルカノイルにおけるアルキレン部分は、前記低級アルキルから水素原子を1つ除去したものと同義である。

低級シクロアルキルとしては、例えば炭素数3~10の単環性、二環性または三環性のシクロアルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[3.2.1]オクタニル、アダマンチル等が挙げられる。

低級シクロアルキルカルボニルの低級シクロアルキル部分は前記低級シクロアルキルと同義である。

低級アルキル置換低級シクロアルキル及び(低級アルキル置換低級シクロアルキル)置換低級アルキルにおけるシクロアルキレン部分は、前記低級シクロアルキルから水素原子を1つ除去したものと同義である。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖状または分岐状の炭素数2~10のアルケニルが挙げられ、より具体的にはビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、6-ヘプテニル、7-オクテニル、8-ノネニル、9-デセニル等が挙げられる。

スチリルとしては、1-フェニルビニル及び2-フェニルビニルが挙げられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖状または分岐状の炭素数2~10のアルキニルが挙げられ、より具体的にはエチニル、プロパルギル、3-ブチニル、3-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル、8-ノニニル、9-デシニル等が挙げられる。

飽和脂肪族環としては、例えば炭素数3~8の飽和脂肪族環、より具体的にはシクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

アリールとしては、例えば炭素数 6~14 のアリールが挙げられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等が挙げられる。

アリールオキシ、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル及びアロイルのアリール部分は前記アリールと同義である。

アラルキル及びアラルキルオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、アルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を 1 つ除去したものと同義である。さらにアラルキル及びアラルキルオキシのアリール部分としては前記に加え、例えばアリールとシクロアルキルとが縮合した縮合環から水素原子を一つ除いた基も挙げられ、具体的にはインダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプチル等が挙げられる。

フェニレンはフェニルから水素原子を 1 つ除去したものと同義である。

ナフチレンはナフチルから水素原子を 1 つ除去したものと同義である。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性芳香族複素環基、3~8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリドニル、オキサジアゾリル、ピラジニル等が挙げられる。

芳香族複素環カルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル及び芳香族複素環スルホニルの芳香族複素環基部分は前記芳香族複素環基と同義である。

ヘテロアリレンは前記芳香族複素環基から水素原子を 1 つ除去したものと同義である。

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性脂環式複素環基、3~8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペリジル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリ

ル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル、キヌクリジニル、インドリニル、イソインドリニル等が挙げられる。

脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の1つの水素原子を除いてできる2価基は前記脂環式複素環基から水素原子を1つ除去したものと同義である。

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、隣接する窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される芳香族複素環基等が挙げられ、隣接する窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基としては例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基（該単環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性脂環式複素環基（該縮環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、イソインドリニル等が挙げられ、隣接する窒素原子と一緒に形成される芳香族複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基（該単環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性芳香族複素環基（該縮環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、より具体的にはピロリル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、カルバゾリル等が挙げられる。

隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基等が挙げられ、隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基としては例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基（該単環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性脂環式複素環基（該縮環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラ

ヒドロイソキノリル、インドリニル、イソインドリニル、パーヒドロアゼピニル等が挙げられる。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換低級シクロアルキル、置換低級シクロアルキルカルボニル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルケニル及び置換低級アルキニルにおける置換基（置換基群 C）としては、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、トリフルオロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アロイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル〔該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アリール、置換もしくは非置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる）等が挙げられる〕、置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはアリール等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル（該置換低級シクロアルキルカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはアリール等が挙げられる）、置換もしくは非置換のアラルキル（該置換低級アラルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は後記置換基群 D と同義である）、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く。なお、該置換芳香族複素環基における置換基は後記置換基群 D と同義である）、モノもしくはジ（置換もしくは非置換の低級アルキル）アミノカルボニル〔該モノもしくはジ（置換低級アルキル）アミノカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置

換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる) 等が挙げられる]、置換もしくは非置換の脂環式複素環カルボニル [該置換脂環式複素環カルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基 (該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる) 等が挙げられる]、 $-C(=NOR^{45})R^{46}$  [式中、 $R^{45}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル (該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアラルキル (該置換アラルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる) または置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く) (該置換芳香族複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる) を表し、 $R^{46}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル (該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる) または置換もしくは非置換のアラルキル (該置換アラルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる) を表す] 等が挙げられ、置換低級シクロアルキル及び置換低級シクロアルキルカルボニルにおける置換基は前記の置換基に加え、オキソ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換

低級アルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基〔該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ〔該モノもしくはジ(置換低級アルキル)アミノにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、脂環式複素環基等が挙げられる〕、置換もしくは非置換の脂環式複素環基(該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる)等が挙げられる〕、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ〔該モノもしくはジ(置換低級アルキル)アミノにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、脂環式複素環基等が挙げられる〕等が挙げられる〕であってもよい。さらに、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換低級シクロアルキル、置換低級シクロアルキルカルボニル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルケニル及び置換低級アルキニルにおける置換基は前記の置換基に加え、置換もしくは非置換のアリール(該置換低級アリールにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)であってもよい。

前記置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換低級シクロアルキル、置換低級シクロアルキルカルボニル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルケニル及び置換低級アルキニルにおける置換基の定義において、ハロゲン、スチリル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル及び低級アルカノイルの低級アルキル部分、低級シクロアルキル及び低級シクロアルキルカルボニルの低級シクロアルキル部分、アリール、アリールオキシ及びアロイルのアリール部分、アラルキル及びアラルキルオキシのアリール部分及びアルキレン部分、脂環式複素環基ならびに芳香族複素環基はそれぞれ前記と同義であり、モノもしくはジ(低級アルキル)アミノ及びモノもしくはジ(低級アルキル)アミノカルボニルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、ハロゲン置換低級アルキル及びヒドロキシ置換低級アルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキルから水素原子を 1 つ除いたものと同義である。なお、ジ(低



級アルキル) アミノ及びジ(低級アルキル) アミノカルボニルの 2 つの低級アルキル部分は同一でも異なっているもよい。

置換アリール、置換アラルキル、置換アロイル、置換アリールオキシカルボニル、置換アリールスルホニル、置換脂環式複素環基、置換芳香族複素環基、置換芳香族複素環カルボニル、置換芳香族複素環オキシカルボニル、置換芳香族複素環スルホニル、置換フェニレン、置換ナフチレン、置換ヘテロアリレン及び置換脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の 1 つの水素原子を除いてできる 2 価基における置換基 (置換基群 D) としては、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル及びその等価体 (該ホルミルの等価体としては、例えば 1,3-ジオキサラン-2-イル等が挙げられる)、カルバモイル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、低級アルコキシ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル [該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基 (該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる)、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ [該モノもしくはジ(置換低級アルキル)アミノにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、脂環式複素環基等が挙げられる] 等が挙げられる]、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル [該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基 (該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる) 等が挙げられる]、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル (該置換低級アルコキシカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルオキシカルボニル (該置換低級シクロアルキルオキシカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級アルカノイル (該置換低級アルカノイルにおける置換基は、例えば同一または異なっ

て置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル(該置換低級シクロアルキルカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリールオキシ(該置換アリールオキシにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアラルキル(該置換アラルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ(該置換アラルキルオキシにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアロイル(該置換アロイルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の芳香族複素環基(該置換芳香族複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の脂環式複素環基(該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる)、置換もしくは非置換の脂環式複素環カルボニル(該置換脂環式複素環カルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数 1~3 の低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ヒドロキシ置換低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が挙げられる)等が挙げられる。また、置換脂環式複素環基及び置換脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の 1 つの水素原子を除いてできる 2 価基における置換基は、前記の置換基に加えオキソであってもよい。

置換アリール、置換アラルキル、置換アロイル、置換アリールオキシカルボニル、置換アリールスルホニル、置換脂環式複素環基、置換芳香族複素環基、置換芳香族複素環カルボニル、置換芳香族複素環オキシカルボニル、置換芳香族複素環スルホニル、置換フェニレン、置換ナフチレン、置換ヘテロアリレン及び置換脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の 1 つの水素原子を除いてできる 2 価基における置換基の定義において、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、モノもしくはジ(低級アルキル)アミノ、

低級アルコキシカルボニルアミノ及び低級アルカノイルの低級アルキル部分、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルカルボニル及び低級シクロアルキルオキシカルボニルの低級シクロアルキル部分、アリール、アリールオキシ及びアロイルのアリール部分、アラルキル及びアラルキルオキシのアリール部分及びアルキレン部分、芳香族複素環基ならびに脂環式複素環基はそれぞれ前記と同義であり、ハロゲン置換低級アルキル及びヒドロキシ置換低級アルキルのアルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を 1 つ除いたものと同義であり、低級アルカノイルアミノの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、脂環式複素環カルボニルの脂環式複素環基部分は前記脂環式複素環基と同義である。

隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基ならびに隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルバモイル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級シクロアルキルカルボニル、低級アルキルスルホニル、芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換基群 C と同義である）、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル（該置換低級シクロアルキルにおける置換基は前記置換基群 C と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は前記置換基群 D と同義である）、置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は前記置換基群 D と同義である）、置換もしくは置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は前記置換基群 D と同義である）、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く。なお、該置換芳香族複素環基における置換基は前記置換基群 D と同義である）、 $-\text{NR}^{38a}\text{R}^{38b}$  [式中、 $\text{R}^{38a}$  及び  $\text{R}^{38b}$  は同一または異なって低級アルカノイル、低級アルキルスルホニル、芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換基群 C と同義である）、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル（該置換低級シクロアルキルにおける置換基は前記置換基群 C と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は前記置換基群 D と同義である）、置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は前記置換基群 D と同義である）、置換もしくは非置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は前記置換基群 D における置換基と同義である）または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（該置換芳香族複素環基における置換基は前記置換基群 D と同

義である)を表すか、または $R^{38a}$ と $R^{38b}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基(該隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基は前記置換基群Dと同義である)を形成する]、 $-\text{CONR}^{38c}\text{R}^{38d}$ (式中、 $R^{38c}$ 及び $R^{38d}$ は前記 $R^{38a}$ 及び $R^{38b}$ と同義である)等が挙げられる。

前記隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基ならびに隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基の定義において、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分、低級シクロアルキル及び低級シクロアルキルカルボニルの低級シクロアルキル部分、アリール及びアラルキルのアリール部分、アラルキルのアルキレン部分、芳香族複素環基及び芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分、脂環式複素環基ならびに隣接する窒素原子と一緒にあって形成される複素環基は前記と同義である。

化合物(I)、(II)及び(III)の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、酸付加塩等が挙げられる。薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等のアミノ酸の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

好中球性炎症疾患としては、例えば慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺気腫、慢性気管支炎、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、急性肺損傷(ALI)、鼻炎、サルコイドーシス、間質性肺炎、肺線維症、敗血症、関節リウマチ、ベーチェット病、シェーングレン症候群、強皮症、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、血管炎、紅斑、結膜炎、好酸球増多症、ブドウ膜炎、円形脱毛症、湿疹、扁平苔癬、水疱症、天疱症、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、食物アレルギー、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、全身性エリテマトーデス、橋本病、ネフロ

一ゼ症候群、重症筋無力症、I型糖尿病、好酸球性筋膜炎、高IgE血漿、ライ病、紫斑病、移植片拒絶、扁平上皮がん、肺がん、嚢胞性線維症、脳卒中、心臓及び末梢肢における再灌流障害、痛風、過敏性腸症候群等が挙げられる。

化合物(I)及び(II)、またはそれらの薬理学的に許容される塩には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体または互変異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体及び該異性体のいかなる比率における混合物も本発明の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤に包含される。

また、化合物(III)またはその薬理学的に許容される塩には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体または互変異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体及び該異性体のいかなる比率における混合物も本発明の二環性複素環化合物に包含される。

化合物(I)及び(II)、またはそれらの薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤に包含される。

また、化合物(III)またはその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の二環性複素環化合物に包含される。

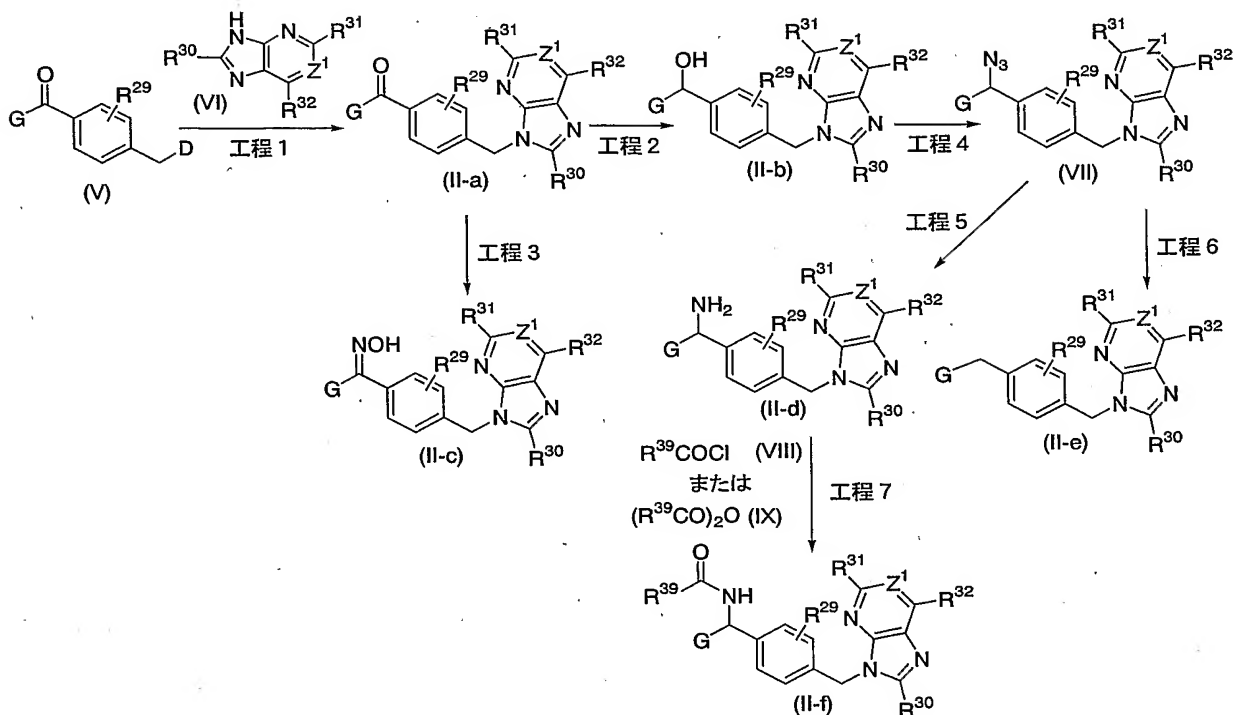
次に、化合物(II)の製造法について説明する。化合物(III)は化合物(II)の製造法と同様の方法で製造することができる。

なお、以下の製造法で得られる化合物[例えば化合物(II-a)、化合物(II-b)等]には、一部化合物(II)の範囲に含まれない化合物が含まれる場合もあるが、便宜上これらの化合物番号で示すこととする。

以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス 第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, the third edition)、グリーン(T. W. Greene)、ワッツ(Peter G. M. Wuts)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)]の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

化合物 (II) は、例えば、以下の製造法 1~15 によって製造できる。

### 製造法 1



[式中、R<sup>39</sup> 及び G はそれぞれ置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、D はヨウ素原子、臭素原子または塩素原子を表わし、R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup> 及び Z<sup>1</sup> はそれぞれ前記と同義である]

### 工程 1

化合物 (II-a) は、市販の化合物 (V) を US5151435 記載の方法またはそれに準じた方法に付すことによって合成することができる。なお、化合物 (VI) は特開平 3-95181 記載の方法またはそれに準じた方法によって合成することができる。

### 工程 2

化合物 (II-b) は、化合物 (II-a) を溶媒中、-78~100 °C で、2~4 当量の還元剤と 10 分間から 24 時間、好ましくは 1~3 時間反応させることによって製造することができる。

還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソプロピル水素化アルミニウムリチウム等を用いることができ、好ましくは水素化アルミニウムリチウムまたは水素化ホウ素ナトリウムを用いることができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ペ

ンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノール、THF またはトルエンを用いることができる。

### 工程 3

化合物 (II-c) は、化合物 (II-a) を溶媒中、0 °C から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 0~80 °C で、1 当量から大過剰量の塩基存在下、1 当量から大過剰量のヒドロキシルアミン塩酸塩または N,0-ビス(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミンと 1~48 時間反応させることで製造することができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、カリウム tert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が例示され、好ましくはピリジン、水素化カリウムが挙げられる。

溶媒としては、例えばピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはエタノールまたはピリジンを用いることができる。

### 工程 4

化合物 (II-b) を溶媒中、0 °C から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 0~100 °C で、1 当量から大過剰量の塩基存在下、1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量のジフェニルリン酸アジドと 1~48 時間反応させることによって化合物 (VII) を合成することができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウム tert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を用いることができ、好ましくはジイソプロピルエチルアミンまたは DBU を用いることができる。

溶媒としては、例えばピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、酢酸エチル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくは

ジクロロメタンまたはトルエンを用いることができる。

#### 工程 5

化合物 (VII) を溶媒中、1~5 気圧の水素雰囲気下または1 当量から大過剰量のギ酸、ギ酸アンモニウムもしくはヒドラジン存在下、触媒量から1 当量の触媒存在下、0 °Cから使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から 120 °Cで、10 分間から 48 時間反応させることによって化合物 (II-d) を合成することができる。

触媒としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-アルミナ、ラネーニッケル、白金、酸化白金、リンドラ触媒、ロジウム、ニッケル、ルテニウム等を用いることができ、好ましくはリンドラ触媒を用いることができる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノールまたはエタノールを用いることができる。

#### 工程 6

化合物 (VII) を溶媒中、1~5 気圧の水素雰囲気下または1 当量から大過剰量のギ酸、ギ酸アンモニウムもしくはヒドラジン存在下、触媒量から1 当量の触媒存在下、0 °Cから使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から 120 °Cで10 分間から 48 時間反応させることにより化合物 (II-e) を製造することができる。

触媒としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-アルミナ、ラネーニッケル、白金、酸化白金、リンドラ触媒、ロジウム、ニッケル、ルテニウム等を用いることができ、好ましくはパラジウム-炭素、ラネーニッケルを用いることができる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノールまたはエタノールを用いることができる。

#### 工程 7

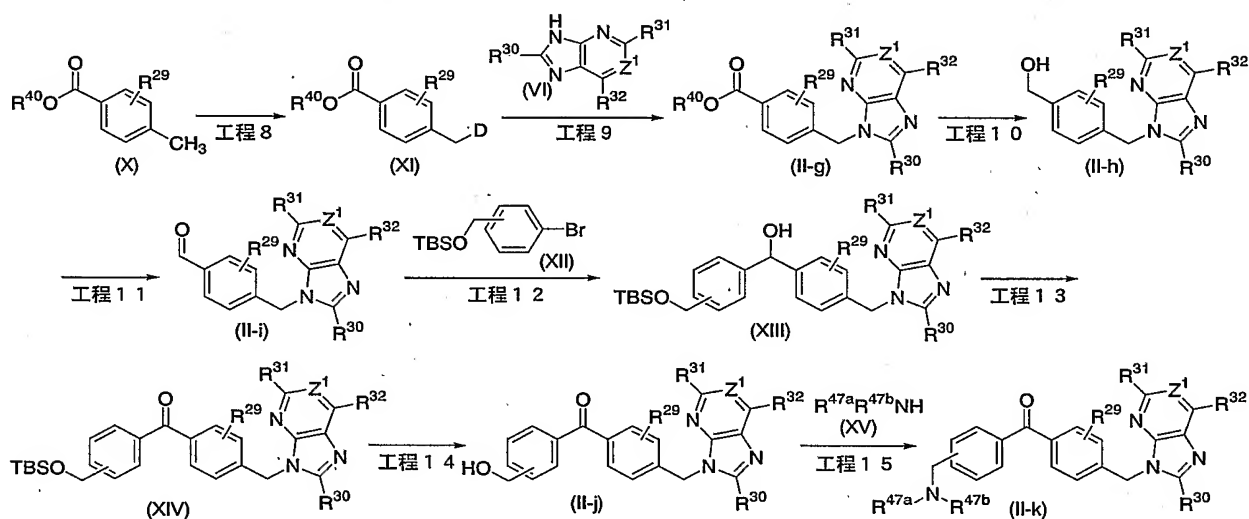
化合物 (II-f) は、化合物 (II-d) を溶媒中、1 当量から大過剰量、好ましくは1~10 当量の塩基存在下、1 当量から大過剰量、好ましくは1~10 当量の (VIII) または (IX) と0 °Cから使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から 120 °Cで10 分間から 48 時間反応させることによって合成することができる。



塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウム *tert*-ブトキシド、ピリジン、*N*-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、または酸クロリドもしくは酸無水物と反応しない塩基性官能基が担持された機能性レジン等を用いることができ、好ましくはトリエチルアミン、ピリジンまたはポリビニルピリジンを用いることができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたはジクロロメタンを用いることができる。

## 製造法 2



(式中、 $R^{40}$  は低級アルキルを表わし、 $R^{47a}$  及び  $R^{47b}$  はそれぞれ前記  $R^{11a}$  及び  $R^{11b}$  と同義であり、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $D$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

### 工程 8

化合物 (XI) は、化合物 (X) を溶媒中、1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量のハロゲン化剤と、必要により 1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量の塩基及び／または触媒量から 1 当量のラジカル開始剤存在下、0 °C から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 0~100 °C で 10 分間から 48 時間反応させることによって合成することができる。

ハロゲン化剤としては、例えばヨウ素、臭素、塩素、*N*-ヨードスクシイミド (NIS)、*N*-ブロモスクシイミド (NBS)、*N*-クロロスクシイミド (NCS)、1,2-ジヨードエタン、プロモジメチルスルホニウムブロミド、臭化水素酸ピリジン塩-臭素錯体、臭素-キノリン錯体、

テトラブチルアンモニウムブロミド、塩化チオニル、1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラフルオロエタン、ピリジン-臭素錯体、塩化ヨウ素、ヨウ化ナトリウム等を用いることができ、好ましくはNBSまたはNCSを用いることができる。

塩基としては、例えばジイソプロピルアミン、LDA、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシド、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、アンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムを用いることができる。

ラジカル開始剤としては、例えば $\alpha, \alpha$ -アゾイソブチロニトリル、フェニルアゾトリフェニルメタン等を用いることができる。

溶媒としては、例えばTHF、ヘプタン、ペンタン、ヘキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジエチルエーテル、クロロホルム、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、四塩化炭素、あるいはそれらの混合溶媒を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたは四塩化炭素を用いることができる。

#### 工程 9

化合物(II-g)は、化合物(XI)をUS5151435記載の方法またはそれに準じた方法に付すことによって合成することができる。

#### 工程 10

化合物(II-h)は、化合物(II-g)を製造法1の工程2と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 工程 11

化合物(II-i)は、化合物(II-h)を溶媒中、1当量から大過剰量の酸化剤と、0~100℃、好ましくは室温で10分間から24時間反応させることによって合成することができる。

酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロム酸、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム、過マンガン酸カリウム、三酸化硫黄-ピリジン、DMSO-二塩化オキザリル、オキソン等を用いることができ、好ましくは二酸化マンガンを用いることができる。

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、水、ピリジン、それらの混合溶媒

等を用いることができ、好ましくはDMFを用いることができる。

#### 工程 12

化合物 (XIII) は、化合物 (II-i) を溶媒中、1 当量から大過剰量、好ましくは 1~3 当量の化合物 (XII) 及び 1 当量から大過剰、好ましくは 1~3 当量の塩基と、-100℃から室温、好ましくは-100~0℃で、1 分間から 48 時間、好ましくは 1 分間から 1 時間反応させることによって合成することができる。

塩基としては、例えばマグネシウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム等を用いることができ、好ましくはブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムを用いることができる。

溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、ヘキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、グライム、ジグライム、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等を用いることができ、好ましくはTHF、ジエチルエーテルまたはヘキサンを用いることができる。

#### 工程 13

化合物 (XIV) は、化合物 (XIII) を工程 11 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 工程 14

化合物 (II-j) は、化合物 (XIV) を溶媒中、1~10 当量、好ましくは 1~3 当量の脱保護剤と 0~100℃、好ましくは 0℃から室温で、1 分間から 24 時間、好ましくは 10 分間から 2 時間反応させることによって合成することができる。

脱保護剤としては、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF)、フッ化水素、フッ化水素ピリジン塩、フッ化セシウム、フッ化カリウム、三フッ化ホウ素エーテル錯体等を用いることができ、好ましくは TBAF またはフッ化水素を用いることができる。

溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、水、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはTHFを用いることができる。

#### 工程 15

化合物 (II-k) は、化合物 (II-j) を溶媒中、1 当量から大過剰量、好ましくは 1~3 当量の塩基存在下、1 当量から大過剰量、好ましくは 1~3 当量のハロゲン化剤またはスルホニル

化剤と 0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 0～60℃で 10 分間から 48 時間、好ましくは 10 分間から 2 時間反応させ、その後、1～10 当量、好ましくは 1 当量～3 当量の化合物 (XV) とを、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 0～60℃で 10 分間から 48 時間、好ましくは 10 分間から 24 時間反応させることによって製造することができる。

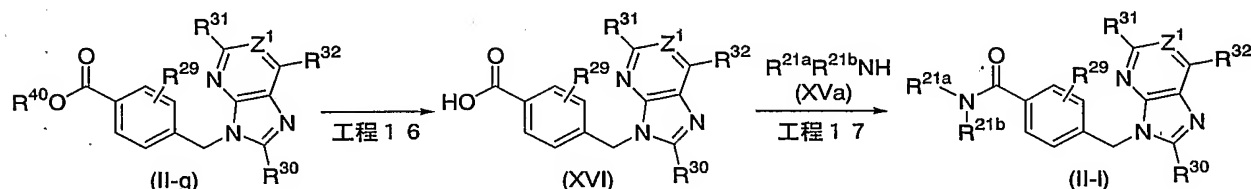
塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウム *tert*-ブトキシド、ピリジン、*N*-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を用いることができ、好ましくはピリジンまたは水素化カリウムを用いることができる。

ハロゲン化剤としては、例えばヨウ素、臭素、塩素、NIS、NBS、NCS、1,2-ジヨードエタン、ブロモジメチルスルホニウムブロミド、臭化水素酸ピリジン塩-臭素錯体、臭素-キノリン錯体、テトラブチルアンモニウムブロミド、塩化チオニル、1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラフルオロエタン、ピリジン-臭素錯体、塩化ヨウ素、ヨウ化ナトリウムを用いることができる。

スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホニル、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化パラトルエンスルホニル等を用いることができる。

溶媒としては、例えばピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはエタノールまたはピリジンを用いることができる。

### 製造法 3



(式中、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

### 工程 16

化合物 (XVI) は、(II-g) を溶媒中、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から 100℃で、1 当量から大過剰量の塩基存在下、1～48 時間、好ましくは 1～3

時間反応させることによって合成することができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド等を用いることができ、好ましくは水酸化ナトリウムを用いることができる。

溶媒としては、例えば水、THF、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、プロパノール、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくは THF、メタノールまたはそれらと水の混合溶媒を用いることができる。

#### 工程 17

化合物 (XVI) を塩基性溶媒中、1 当量から大過剰量、好ましくは 1~20 当量のハロゲン化剤と、-10~100 °C、好ましくは室温で 10 分間から 24 時間反応させることによって相当する酸ハロゲン化物を合成することができる。

塩基性溶媒としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、それらの混合溶媒等を用いるか、またはジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等を混合して用いることができ、好ましくはピリジンを用いることができる。

ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リンを用いることができ、好ましくは塩化チオニルを用いることができる。

次に、得られた酸ハロゲン化物を溶媒中、必要により 1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量の塩基存在下、1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量の化合物 (XVa) と、-30 °C から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 0 °C から室温で、1 分間から 24 時間、好ましくは 30 分間から 2 時間反応させることによって化合物 (II-1) を合成することができる。

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等を用いることができ、好ましくはピリジンまたはトリエチルアミンを用いることができる。

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジクロロメタン、ク

クロホルム、四塩化炭素等を用いることができる。

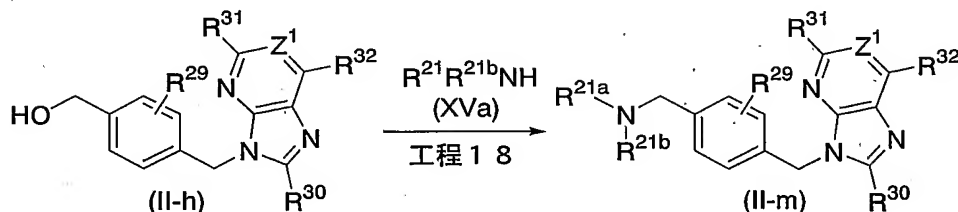
化合物 (II-1) の合成は、ペプチド化学で常用される手法を用いて行うこともできる。すなわち、化合物 (XVI) を溶媒中、0.5~10 当量の縮合剤存在下、1~10 当量の化合物 (XVa) と、0~50 °C で、10 分間から 70 時間反応させることによって化合物 (II-1) を合成することができる。

縮合剤としては、例えば 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド結合ポリスチレンレジン (EDC レジン) 等が挙げられる。EDC レジンは文献 [テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters) 34 巻、48 号、7685 頁 (1993 年)] 記載の方法で製造することができる。

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等を用いることができ、好ましくは DMF または THF 等を用いることができる。

またこの時、N-ヒドロキシコハク酸イミド、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等、好ましくは 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を用いることもできる。

#### 製造法 4

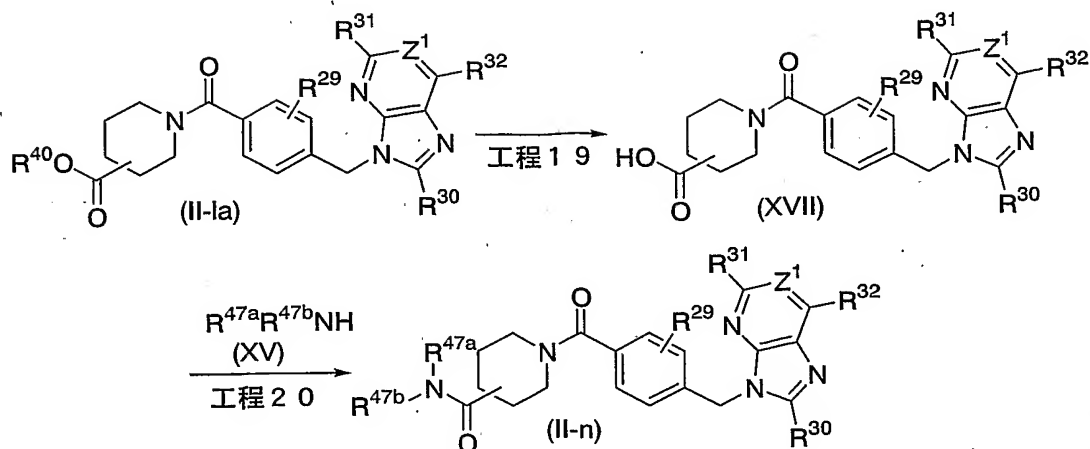


(式中、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 18

化合物 (II-m) は、化合物 (II-h) を製造法 2 の工程 15 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 製造法 5



(式中、 $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{32}$ 、 $\text{R}^{40}$ 、 $\text{R}^{47a}$ 、 $\text{R}^{47b}$  及び  $\text{Z}^1$  はそれぞれ前記と同義である)

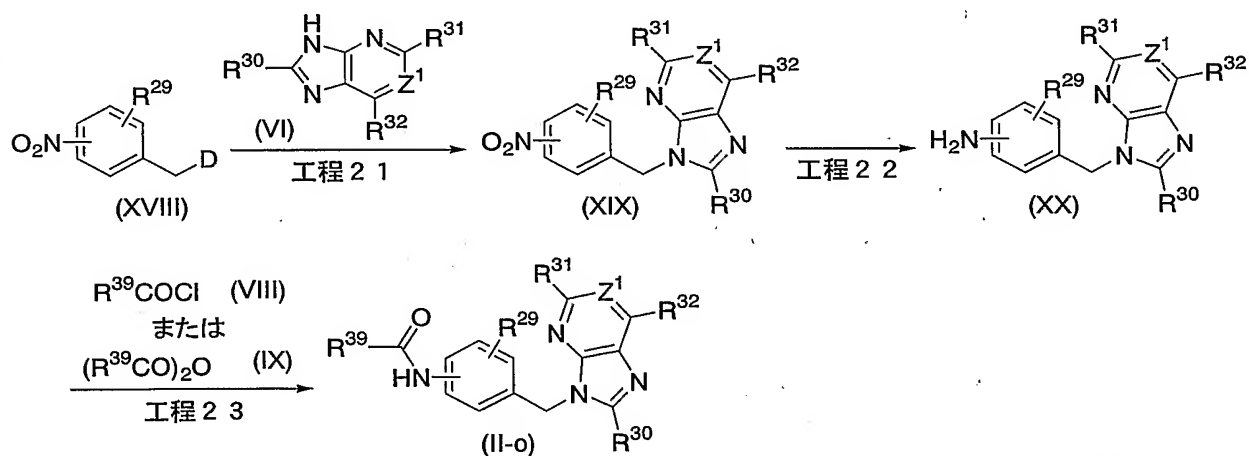
#### 工程 19

化合物 (XVII) は、製造法 3 の工程 17 に準じて得られる化合物 (II-la) を製造法 3 の工程 16 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 工程 20

化合物 (II-n) は、化合物 (XVII) を製造法 3 の工程 17 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 製造法 6



(式中、 $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{32}$ 、 $\text{R}^{39}$ 、 $\text{D}$  及び  $\text{Z}^1$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 21

化合物 (XIX) は、市販の化合物 (XVIII) を US5151435 記載の方法またはそれに準じた方法に付すことによって合成することができる。

#### 工程 22

化合物 (XX) は、化合物 (XIX) を溶媒中、1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量の還元剤存在下、必要により触媒量から大過剰の無機化合物または酸を加え、0 °C から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から 120 °C で、10 分間から 48 時間反応させることによって合成することができる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノールまたはエタノールを用いることができる。

還元剤としては、例えばスズ(0)、塩化スズ(II)、塩化チタン(III)、塩化クロム(II)、亜鉛、鉄、ニッケル、ヒドラジン、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等を用いることができ、好ましくは塩化スズ(II)、塩化チタン(III)、鉄を用いることができる。

無機化合物としては、例えば塩化ニッケル(II)、ラネーニッケル、塩化コバルト(II)等を用いることができる。

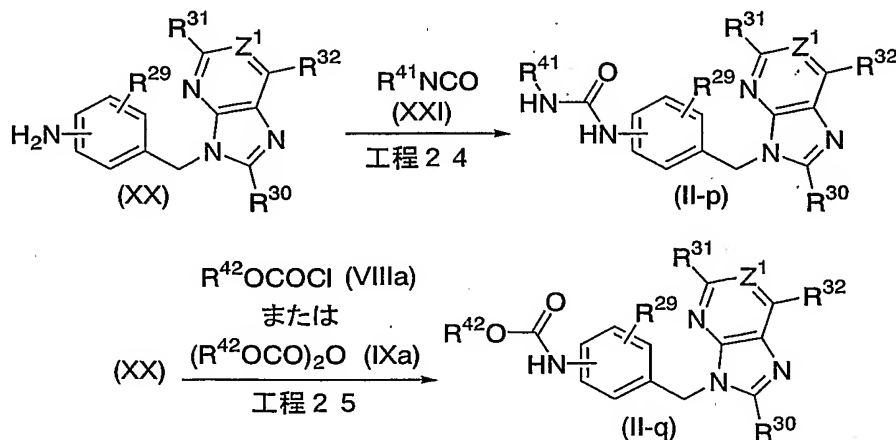
酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができ、好ましくは塩酸を用いることができる。

また、化合物 (XX) は化合物 (XIX) を製造法 1 の工程 5 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 工程 23

化合物 (II-0) は、化合物 (XX) を製造法 1 の工程 7 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 製造法 7





(式中、 $R^{41}$  及び  $R^{42}$  はそれぞれ前記  $R^{39}$  と同義であり、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 24

化合物 (II-p) は、溶媒中、必要により 1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量の塩基存在下、化合物 (XX) を、1 当量から大過剰量、好ましくは 1~5 当量の化合物 (XXI) と、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から 120℃で、10 分間から 48 時間反応させることによって合成することができる。

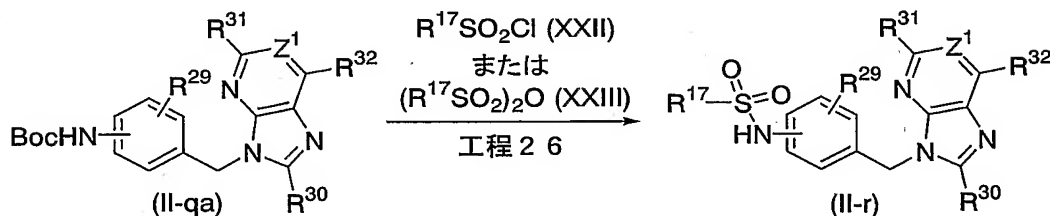
塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウム *tert*-ブトキシド、ピリジン、*N*-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、あるいはイソシアネートと反応しない塩基性官能基が担持された機能性レジン等を用いることができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたはジクロロメタンを用いることができる。

#### 工程 25

化合物 (II-q) は、化合物 (XX) 及び化合物 (VIIIa) または化合物 (IXa) を製造法 1 の工程 7 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 製造法 8



(式中、 $R^{17}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 26

化合物 (II-r) は、溶媒中、1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量の塩基存在下、製造法 7 の工程 25 に準じて得られる化合物 (II-qa) を 1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量の化合物 (XXII) または化合物 (XXIII) と、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から 120℃で、10 分間から 48 時間反応させ、続いて溶媒中、大過剰量の酸と 0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から 120℃で、10 分間

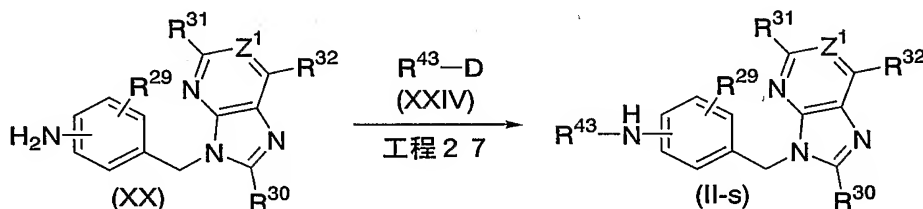
から 48 時間反応させることによって合成することができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウム *tert*-ブトキシド、ピリジン、*N*-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、あるいは化合物 (XXII) または化合物 (XXIII) と反応しない塩基性官能基が担持された機能性レジン等を用いることができ、好ましくはトリエチルアミン、カリウム *tert*-ブトキシドまたはジイソプロピルアミノメチルポリスチレンを用いることができる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、TFA、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、塩化アルミニウム、四塩化チタン、三フッ化ホウ素エーテル錯体、四塩化スズ、シリカゲル、臭化亜鉛等を用いることができ、好ましくは塩酸、酢酸または TFA を用いることができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ピリジン、テトラリン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたはジクロロメタンを用いることができる。

#### 製造法 9



[式中、 $R^{43}$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く) を表わし、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $D$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である]

#### 工程 27

化合物 (II-s) は、化合物 (XX) 及び 1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量の化合物 (XXIV) を、溶媒中、触媒量から 3 当量のパラジウム化合物及び 1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量の塩基、さらに必要により触媒量から 1 当量の有機リン化合物の存在下、0 °C から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から 140 °C で 10 分から 48 時間反応させることによって合成することができる。この時、0.2~5 当量、好ましくは 1 当量の塩化リチウム、塩化カリウム、酸化銀、酸化銅、硝酸銀、酢酸銀等の無機化合物を添加してもよい。

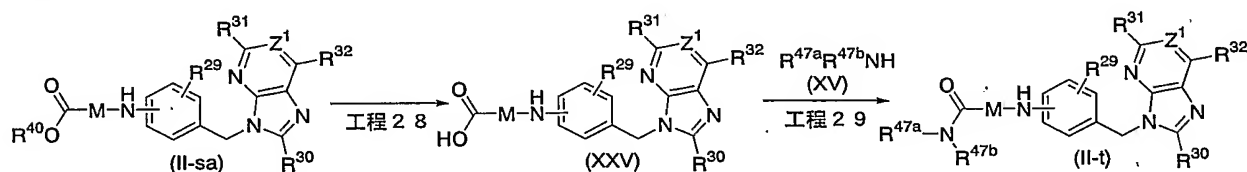
パラジウム化合物としては、例えば塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II)、塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)等を用いることができ、好ましくは塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いることができる。

有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリオルトトルイルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフリルホスフィン、2,2-ビスジフェニルホスフィノ-1,1'-ビナフチル、1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン、亜リン酸トリメチル等を用いることができる、好ましくはトリ-tert-ブチルホスフィン、トリフリルホスフィンを用いることができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、N-メチルモルホリン、DBU等を用いることができる、好ましくはナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシドまたはカリウム tert-ブトキシドを用いることができる。

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、ヘキサン等を用いることができる、好ましくは THF、DMF またはトルエンを用いることができる。

#### 製造法 10



[式中、Mは置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表し、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{47a}$ 、 $R^{47b}$ 及び $Z^1$ はそれぞれ前記と同義である]

#### 工程 28

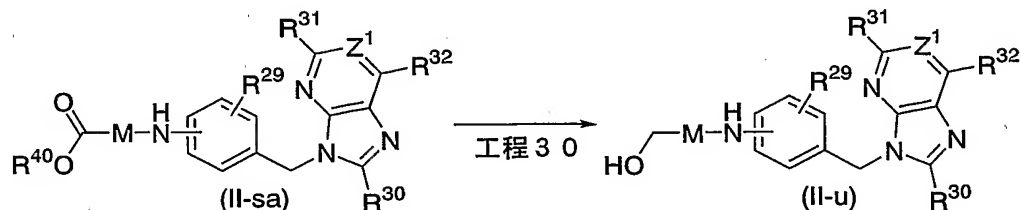
化合物(XXV)は、製造法9の工程27に準じて得られる化合物(II-sa)を製造法5の工

程 19 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 工程 29

化合物 (II-t) は、化合物 (XXV) を製造法 5 の工程 20 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 製造法 11

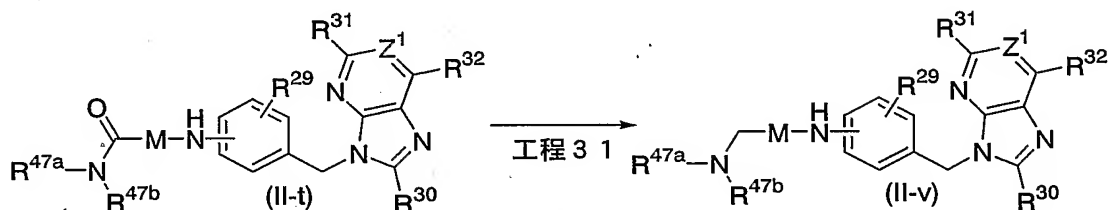


(式中、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ 、 $M$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 30

化合物 (II-u) は、製造法 9 の工程 27 に準じて得られる化合物 (II-sa) を製造法 1 の工程 2 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 製造法 12

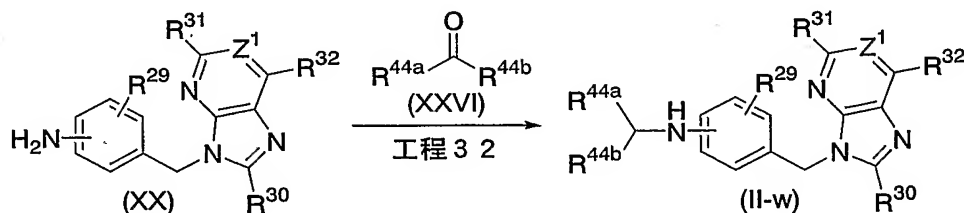


(式中、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{47a}$ 、 $R^{47b}$ 、 $M$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 31

化合物 (II-v) は、化合物 (II-t) を製造法 1 の工程 2 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 製造法 13



(式中、 $R^{44a}$  及び  $R^{44b}$  は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを表すか、または  $R^{44a}$  と  $R^{44b}$  が一緒になって

置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを形成し、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 32

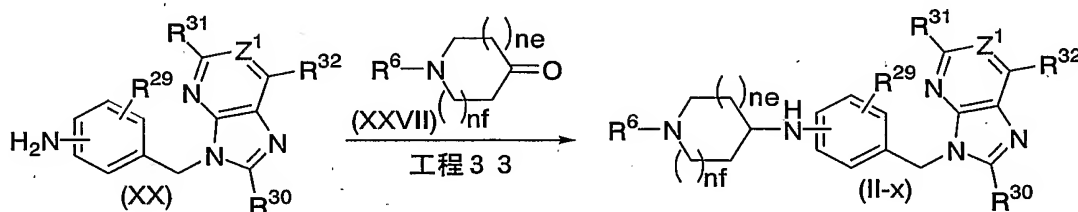
化合物 (II-w) は、溶媒中、1 当量から大過剰量、好ましくは 1~3 当量の還元剤存在下、化合物 (XX) 及び 1 当量から大過剰量、好ましくは 1~10 当量の化合物 (XXVI) を、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $0 \sim 50^\circ\text{C}$  で、10 分間から 24 時間反応させることによって合成することができる。また、この反応は、必要により触媒量から大過剰量、好ましくは 0.5~5 当量の酸を添加してもよい。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム等を用いることができ、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いることができる。

酸としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、塩酸等を用いることができ、好ましくは酢酸を用いることができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、ヘキサン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくは THF またはジクロロメタンを用いることができる。

#### 製造法 14

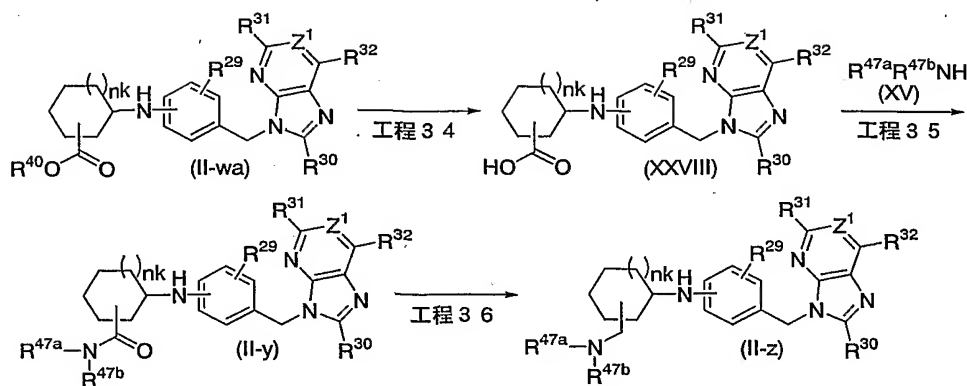


(式中、ne 及び nf はそれぞれ前記 na 及び nb と同義であり、 $R^6$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 33

化合物 (II-x) は、化合物 (XX) 及び化合物 (XXVII) を製造法 13 の工程 32 と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 製造法 15



(式中、nk は 0~3 の整数を表わし、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{47a}$ 、 $R^{47b}$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 34

化合物 (XXVIII) は、製造法 13 の工程 32 に準じて得られる化合物 (II-wa) を製造法 3 の工程 16 と同様な反応に付することによって合成することができる。

#### 工程 35

化合物 (II-y) は、化合物 (XXVIII) 及び化合物 (XV) を製造法 3 の工程 17 と同様な反応に付することによって合成することができる。

#### 工程 36

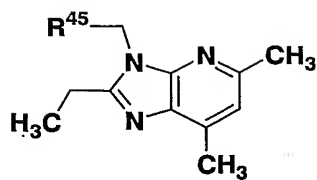
化合物 (II-z) は、化合物 (II-y) を製造法 1 の工程 2 と同様な反応に付することによって合成することができる。

上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えばろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。さらに一般的な並列合成法で常用される精製法、例えば、スカベンジャーレジン、イオン交換レジンを用いて精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

化合物 (II) 及び (III) の塩を取得したい場合には、化合物 (II) 及び (III) の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また化合物 (II) 及び (III) が遊離の形で得られるときは、化合物 (II) 及び (III) を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離・精製すればよい。

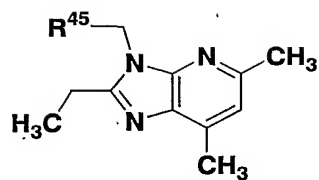
以下、第 1 表~第 18 表に、本発明に用いられる化合物 (III) の具体例を示すが、本発明はこれらの化合物に限定されることはない。

第1表(1)

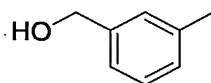
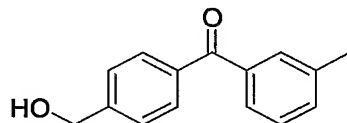
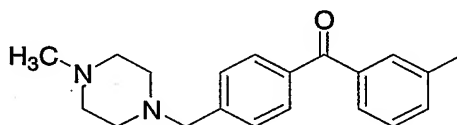
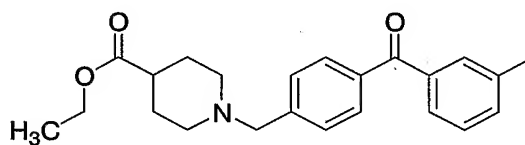
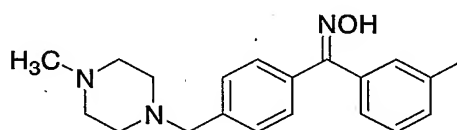
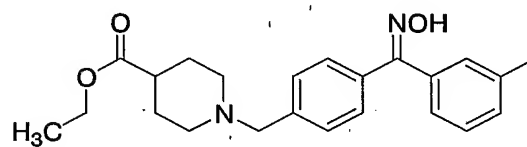


化合物番号	R <sup>45</sup> —	化合物番号	R <sup>45</sup> —
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

第1表(2)

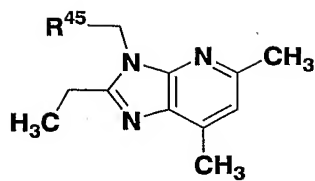


化合物番号

R<sup>45</sup>—**13****14****15****16****17****18**



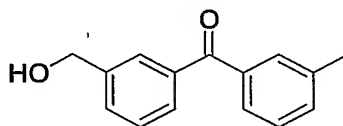
第1表(3)



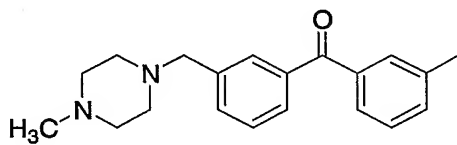
化合物番号

R<sup>45</sup>—

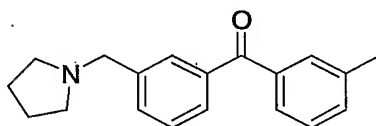
19



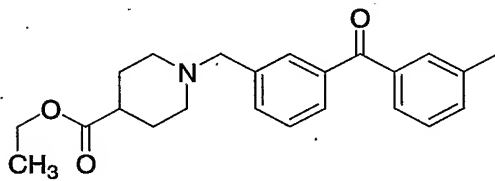
20



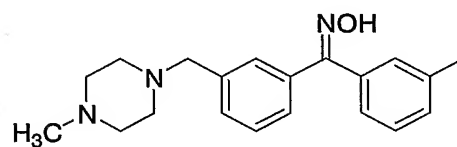
21



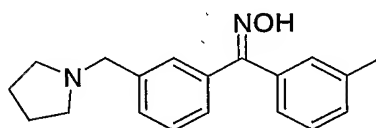
22



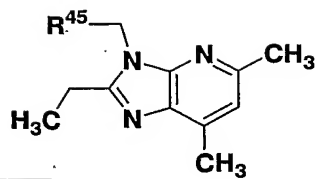
23



24



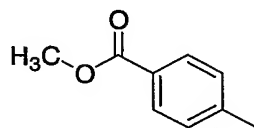
第1表(4)



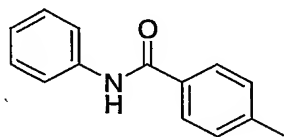
化合物番号

 $R^{45}$ 

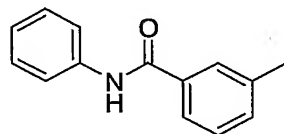
25



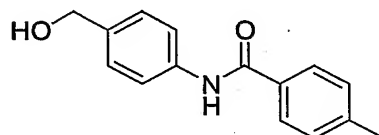
26



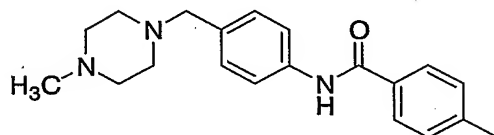
27



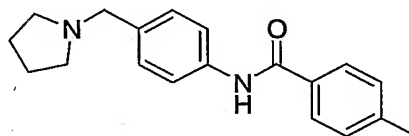
28



29

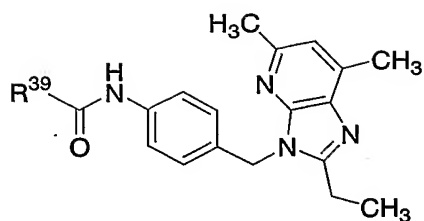


30



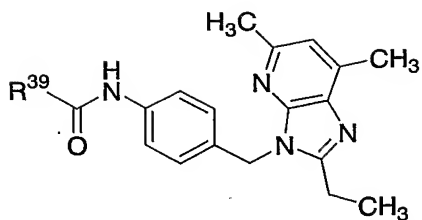


第2表(1)



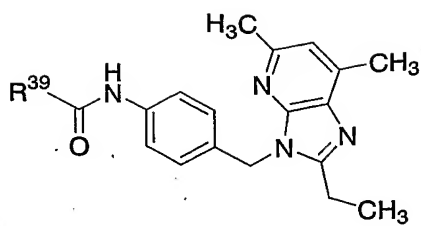
化合物 番号	●—R <sup>39</sup>	分析値
37		MS m/z 403 (M+H) <sup>+</sup>
38		MS m/z 419 (M+H) <sup>+</sup>
39		MS m/z 385 (M+H) <sup>+</sup>
40		MS m/z 415 (M+H) <sup>+</sup>
41		MS m/z 399 (M+H) <sup>+</sup>
42		MS m/z 415 (M+H) <sup>+</sup>
43		MS m/z 453 (M+H) <sup>+</sup>
44		MS m/z 457 (M+H) <sup>+</sup>
45		MS m/z 429 (M+H) <sup>+</sup>

第2表(2)



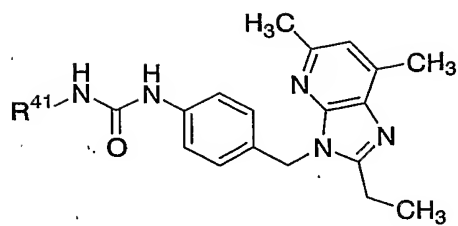
化合物 番号	$-R^{39}$	分析値
46	$-\text{CH}_3$	MS m/z 323 (M+H) <sup>+</sup>
47		MS m/z 353 (M+H) <sup>+</sup>
48		MS m/z 337 (M+H) <sup>+</sup>
49		MS m/z 425 (M+H) <sup>+</sup>
50		MS m/z 377 (M+H) <sup>+</sup>
51		MS m/z 405 (M+H) <sup>+</sup>
52		MS m/z 375 (M+H) <sup>+</sup>
53		MS m/z 435 (M+H) <sup>+</sup>
54		MS m/z 391 (M+H) <sup>+</sup>

第2表(3)



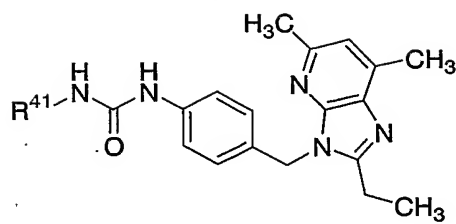
化合物 番号	$-R^{39}$	分析値
55		MS m/z 405 (M+H) <sup>+</sup>
56		MS m/z 386 (M+H) <sup>+</sup>
57		MS m/z 429 (M+H) <sup>+</sup>
58		MS m/z 349 (M+H) <sup>+</sup>
59		MS m/z 443 (M+H) <sup>+</sup>
60		MS m/z 410 (M+H) <sup>+</sup>

第3表(1)



化合物 番号	$-R^{41}$	分析値
61		MS m/z 434 (M+H) <sup>+</sup>
62		MS m/z 400 (M+H) <sup>+</sup>
63		MS m/z 430 (M+H) <sup>+</sup>
64		MS m/z 414 (M+H) <sup>+</sup>
65		MS m/z 468 (M+H) <sup>+</sup>
66		MS m/z 425 (M+H) <sup>+</sup>
67		MS m/z 450 (M+H) <sup>+</sup>
68		MS m/z 445 (M+H) <sup>+</sup>
69		MS m/z 414 (M+H) <sup>+</sup>

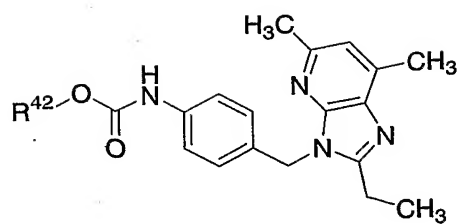
第3表(2)



化合物 番号	$-R^{41}$	分析値
70		MS m/z 352 (M+H) <sup>+</sup>
71		MS m/z 440 (M+H) <sup>+</sup>
72		MS m/z 406 (M+H) <sup>+</sup>
73		MS m/z 366 (M+H) <sup>+</sup>
74		MS m/z 408 (M+H) <sup>+</sup>
75		MS m/z 418 (M+H) <sup>+</sup>

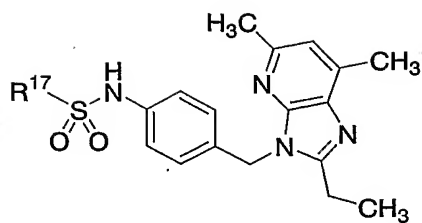


第4表



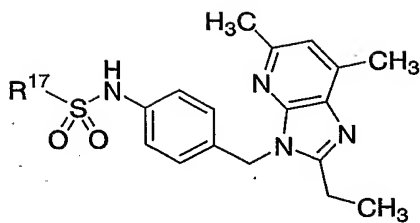
化合物 番号	—R <sup>42</sup>	分析値
76	—CH <sub>3</sub>	MS m/z 339 (M+H) <sup>+</sup>
77		MS m/z 353 (M+H) <sup>+</sup>
78		MS m/z 381 (M+H) <sup>+</sup>
79		MS m/z 409 (M+H) <sup>+</sup>
80		MS m/z 415 (M+H) <sup>+</sup>
81		MS m/z 381 (M+H) <sup>+</sup>

第5表(1)



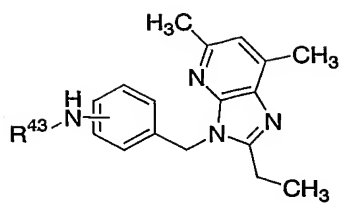
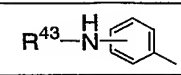
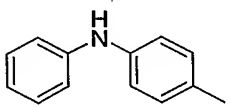
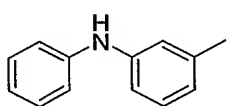
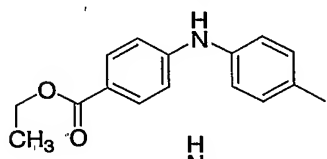
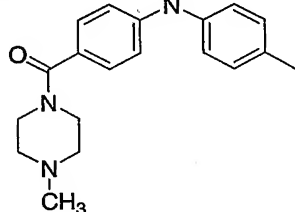
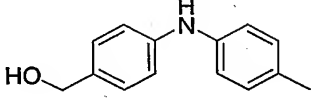
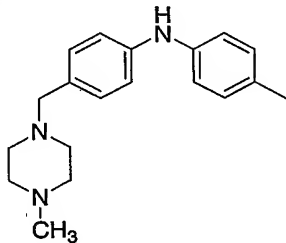
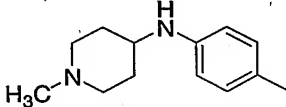
化合物 番号	—R <sup>17</sup>	分析値
82		MS m/z 401 (M+H) <sup>+</sup>
83		MS m/z 387 (M+H) <sup>+</sup>
84		MS m/z 421 (M+H) <sup>+</sup>
85		MS m/z 451 (M+H) <sup>+</sup>
86		MS m/z 439 (M+H) <sup>+</sup>
87		MS m/z 489 (M+H) <sup>+</sup>
88		MS m/z 471 (M+H) <sup>+</sup>
89		MS m/z 466 (M+H) <sup>+</sup>
90		MS m/z 490 (M+H) <sup>+</sup>

第5表(2)

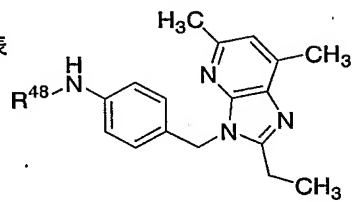
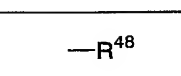
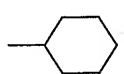
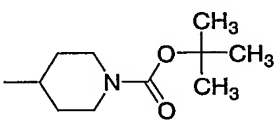
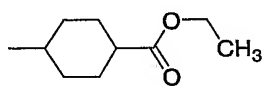
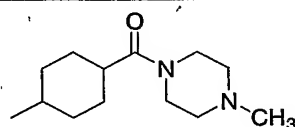
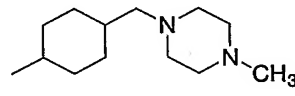


化合物 番号	$-R^{17}$	分析値
91		MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
92		MS m/z 514 (M+H) <sup>+</sup>
93		MS m/z 471 (M+H) <sup>+</sup>
94		MS m/z 463 (M+H) <sup>+</sup>
95		MS m/z 373 (M+H) <sup>+</sup>
96		MS m/z 435 (M+H) <sup>+</sup>

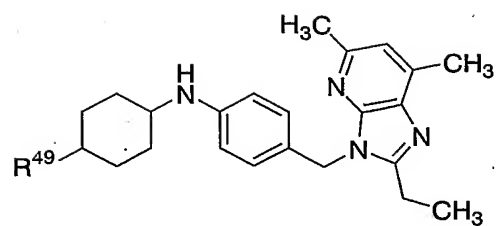
第6表

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> <math>R^{43}-N</math>  </div> <div> <math>R^{43}-N</math>  </div> </div>	
化合物 番号	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

第7表

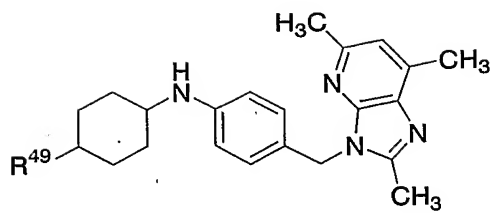
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> <math>R^{48}-N</math>  </div> <div> <math>R^{48}-N</math>  </div> </div>	
化合物 番号	
104	
105	
106	
107	
108	

第8表



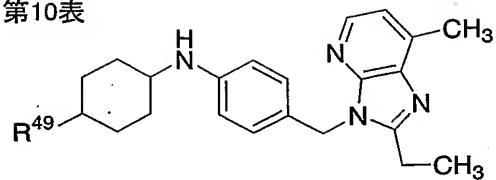
化合物 番号	R <sup>49</sup> —	化合物 番号	R <sup>49</sup> —
109		117	
110		118	
111		119	
112		121	
113		122	
114		123	
115		124	
116			

第9表



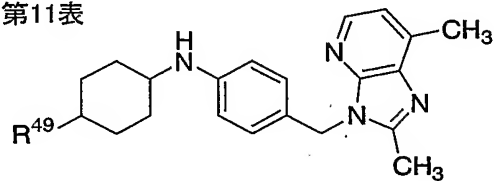
化合物 番号	R <sup>49</sup> —	化合物 番号	R <sup>49</sup> —
125		131	
126		131-I	
127		131-II	
128		131-III	
129		131-IV	
130			

第10表



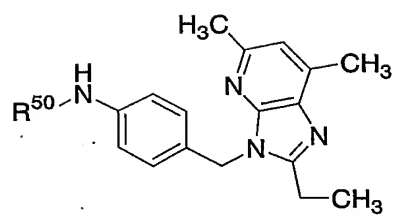
化合物 番号	R <sup>49</sup> —	化合物 番号	R <sup>49</sup> —
132		134	
133		135	

第11表



化合物 番号	R <sup>49</sup> —	化合物 番号	R <sup>49</sup> —
136		138	
137		139	

第12表(1)

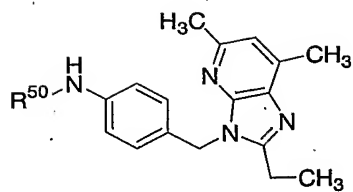


化合物 番号	R <sup>50</sup> —
140	
141	
142	
143	

化合物 番号	R <sup>50</sup> —
144	
145	
146	
147	

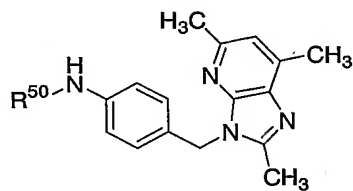


第12表 (2)



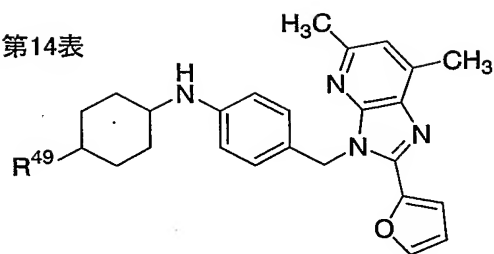
化合物 番号	R <sup>50</sup> —	化合物 番号	R <sup>50</sup> —
148		153	
149		154	
150		155	
151		156	
152			

第13表



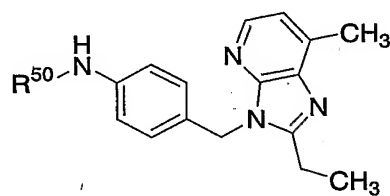
化合物 番号	R <sup>50</sup> —	化合物 番号	R <sup>50</sup> —
157		160	
158		161	
159			

第14表



化合物 番号	R <sup>49</sup> —
162	
163	

第15表



化合物 番号	R <sup>50</sup> —
164	
165	
166	

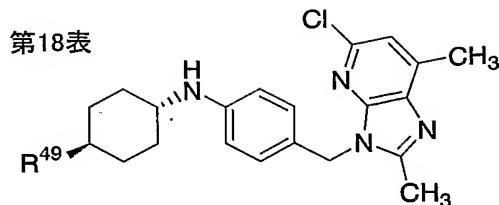
第16表

化合物番号	構造式
167	
168	

第17表

化合物番号	$-R^{35}$	$-R^{36}$	$-R^{37}$
169	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
170	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$
171	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$
172		$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$

第18表



化合物 番号	R <sup>49</sup> —	化合物 番号	R <sup>49</sup> —
173		175	
174		176	

次に化合物 (I)、(II) または (III) の薬理作用について試験例で説明する。

好中球性炎症疾患治療剤のスクリーニング法に用いる動物は、特に限定されないが、例えばヒトを除く哺乳動物等が挙げられる。気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 中の好中球浸潤を誘発する物質としては、特に限定されないが、リソホスファチジルコリン (Lysophosphatidylcholine; LPC) 等が挙げられる。

#### 試験例 1: GPR4 受容体拮抗作用

W003/087366 記載の方法に準じて、ヒト GPR4 のアッセイ細胞の構築を行った。本アッセイ細胞を用いることにより、ヒト GPR4 の構成活性をレポーター (ホタル・ルシフェラーゼ) の活性で検出することができる。

ヒト GPR4 誘導発現プラスミド pAGal9-GPR4 (2  $\mu$ g; W003/087366) 及びレポータープラスミド pACREpluc (2  $\mu$ g; W003/087366) を、エレクトロポレーション法により、 $6 \times 10^6$  細胞の KJMGER8 (W003/087366) に共導入した。該形質転換株を 8 mL の RPMI1640・ITPSG 培地 [6 mmol/L L-グルタミン (インビトロジェン社製)、100 units/ml ペニシリン (インビトロジェン社製)、100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン (インビトロジェン社製)、10 mmol/L N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸 (HEPES) (ナカライテスク製)、3  $\mu$ g/ml インシュリン (シグマ社製)、5  $\mu$ g/ml トランスフェリン (シグマ社製)、5 mmol/L ピルビン酸ナトリウム (和光純薬製)、125 nmol/L 亜セレン酸 (ナカライテスク製)、1 mg/ml

ガラクトース（ナカライテスク製）を含むRPMI培地（日水製薬社製）に懸濁し、CO<sub>2</sub>インキュベーター中、37℃で24時間培養した。培養後、ブラストサイジンS（フナコシ製、2.0 μg/ml）、ハイグロマイシンB（和光純薬製、300 μg/ml）及びジェネティシン（ナカライテスク製、500 μg/ml）を添加し、さらに14日間培養して安定形質転換株（GPR4アッセイ細胞と呼ぶ）を取得した。該形質転換株を、ブラストサイジンS（フナコシ製、2.0 μg/ml）、ハイグロマイシンB（和光純薬製、300 μg/ml）及びジェネティシン（ナカライテスク製、500 μg/ml）を含むRPMI1640・ITPSG培地で継代した。

同様に、コントロールプラスミド pGal9-nd (2 μg; W003/087366) 及びレポータープラスミド pACREpluc (2 μg; W003/087366) を KJMGER8 に共導入し、安定形質転換株（コントロール細胞と呼ぶ）を取得した。

得られたヒト GPR4 のアッセイ細胞（該アッセイ細胞は17β-エストラジオールの刺激により GPR4 を発現する）を白色プレートに1ウェル当たり 10<sup>5</sup>個播種し、反応液中 10 nmol/L になるように 17β-エストラジオール（17β-estradiol、シグマ社製）を培地で希釈したものと試験化合物 1 μmol/L を加え、37℃、5% CO<sub>2</sub>インキュベーター中で 6 時間反応させた。その後、Steady Glo Luciferase Assay System（Promega 社製）溶液を加えて反応を停止し、トップカウント（Packard, Meriden, CT, USA）で1秒間の発光量を測定した。

試験化合物の活性（GPR4 受容体拮抗作用）は、下の式に示す通り 17β-エストラジオール添加時と非添加時のカウント数（count per second）をもとに算出した阻害率で表した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \left\{ 1 - \left( \frac{A-B}{C-B} \right) \right\} \times 100$$

式中、A、B 及び C はそれぞれ以下の数値を表す。

A: 17β-エストラジオール及び試験化合物を添加時のカウント数

B: 17β-エストラジオール及び試験化合物の両方とも非添加時のカウント数

C: 17β-エストラジオールのみ添加時のカウント数

結果を第 19 表に示す。

第 19 表

化合物番号	阻害率(%)
1	31
24	34
53	74
81	77
97	45
98	37
118	97
143	97
158	83

以上の結果より、本発明の化合物が、GPR4 受容体拮抗剤として有用であることが示された。

#### 試験例 2 : LPC 誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用

7 週齢の雄性 BALB/c マウスに 0.1% 牛血清アルブミン水溶液に溶解した 1 mg/mL LPC 溶液もしくは 0.1% 牛血清アルブミン水溶液(陰性対照群)0.1 mL を気管内投与して、6 時間後に肺胞洗浄を行い、回収した BALF 中の好中球浸潤を評価した。0.5% メチルセルロース水溶液(溶媒)に化合物 53 または化合物 81 を懸濁し、LPC 投与 1 時間前に 100 mg/kg を経口投与した。また陽性対照群には試験化合物懸濁液の代わりに溶媒を投与した。好中球の浸潤は、回収した BALF 中の総細胞数を自動血球数測定装置(Celltac α MEK-6158; 日本光電、東京)で測定した後、塗沫標本を Cytospin 3(Shandon, Inc., Pittsburgh, PA, USA)で作製し、顕微鏡下に好中球数をカウントした。好中球数は総細胞数に好中球の百分率を乗じて算出した。試験は化合物 53 の場合は各群 6 匹、化合物 81 の場合は各群 6 または 7 匹のマウスを用いて実施した。

結果を図 1 及び図 2 に示す。

陽性対照群と比べ、化合物 53、化合物 81 投与群では好中球数の増加がそれぞれ 47%、42% 抑制された。

#### 試験例 3 : LPC 誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用

7 週齢の雄性 BALB/c マウスに 0.1% 牛血清アルブミン水溶液に溶解した 1 mg/mL LPC 溶液もしくは 0.1% 牛血清アルブミン水溶液(陰性対照群)0.1 mL を気管内投与して、6 時間後に肺胞洗浄を行い、回収した BALF 中の好中球浸潤を評価した。0.5% メチル

セルロース水溶液（溶媒）に化合物 118 または化合物 160 を懸濁し、LPC 投与 1 時間前に 10 mg/kg を経口投与した。また陽性対照群には試験化合物懸濁液の代わりに溶媒を投与した。好中球の浸潤は、回収した BALF 中の総細胞数を自動血球数測定装置（Celltac α MEK-6158；日本光電、東京）で測定した後、塗沫標本を Cytospin 3（Shandon, Inc., Pittsburgh, PA, USA）で作製し、顕微鏡下に好中球数をカウントした。好中球数は総細胞数に好中球の百分率を乗じて算出した。試験は化合物 118 の場合は各群 5 匹、化合物 160 の場合は各群 6 匹のマウスを用いて実施した。

結果を図 3 及び図 4 に示す。

陽性対照群と比べ、化合物 118 投与群、化合物 160 投与群では好中球数の増加がそれぞれ 60%、74% 抑制された。

本発明に関わる医薬製剤は、活性成分として化合物（I）、（II）もしくは（III）、またはそれらの薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

化合物（I）、（II）もしくは（III）、またはそれらの薬理学的に許容される塩は、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の剤形に調製して経口的に、または注射剤等の剤形に調製して静脈内等の非経口的に投与することができる。

使用する担体としては、例えば白糖、ゼラチン、ラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、繊維素グルコール酸カルシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール等が挙げられる。

化合物（I）、（II）もしくは（III）、またはそれらの薬理学的に許容される塩の投与量及び投与回数は、患者の年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人 1 人あたり、1 回につき 0.1～100 mg の範囲で、1 日 1 回から数回経口または非経口投与される。

図面の簡単な説明

図1は、化合物53のLPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用を示す図である。

### :  $p < 0.0001$  (陽性対照群の陰性対照群対比 ; Aspin-welch test)

\*\*\* :  $p = 0.0005$  (化合物53投与群の陽性対照群対比 ; Student' s t-test)

図2は、化合物81のLPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用を示す図である。

××× :  $p < 0.0001$  (陽性対照群の陰性対照群対比 ; Aspin-welch test)

++ :  $p = 0.0024$  (化合物81投与群の陽性対照群対比 ; Student' s t-test)

図3は、化合物118のLPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用を示す図である。

bbb :  $p = 0.0009$  (陽性対照群の陰性対照群対比 ; Aspin-welch test)

†† :  $p = 0.0038$  (化合物118投与群の陽性対照群対比 ; Student' s t-test)

図4は、化合物160のLPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用を示す図である。

††† :  $p = 0.0004$  (陽性対照群の陰性対照群対比 ; Aspin-welch test)

&&& :  $p = 0.0009$  (化合物 160 投与群の陽性対照群対比 ; Aspin-welch test)

発明を実施するための最良の形態

以下に、参考例及び実施例により、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

プロトン核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$  NMR) は、特に指示がない限りは 270 MHz で測定されたものである。また  $^1\text{H}$  NMR において化合物及び測定条件によっては交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、br は巾広いシグナルを意味する。質量分析は、大気圧化学イオン化法 (APCI) またはエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) を用い、これらのイオン化法を用いて質量分析を行った結果はそれぞれ APCI-MS または ESI-MS として記載した。

参考例 1 : 1-{4-[3-(2-エチル-5, 7-ジメチルイミダゾ[4, 5-*h*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル}ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物 P1)

化合物 16 (0.180 g, 0.334 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え室温にて 3.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加え、続いて 1 mol/L 塩酸を加えて pH を 7 付近に調整した。クロロホルムにて 2 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。エタノール-ジエチルエーテルより結晶化させることにより化合物 P1 (0.115 g, 収率 68%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  511  $[\text{M} + \text{H}]^+$



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.90–2.17 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.35–2.38 (m, 3H), 2.83 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.01–3.05 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.33 (brd,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.67–7.70 (m, 3H).

参考例 2: 1-[4-{[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル}ベンジル]ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物 P2)

化合物 18 (0.195 g, 0.352 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え室温にて 3.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加え、続いて 1 mol/L 塩酸を加えて pH を 7 付近に調整した。析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルにて洗浄することにより化合物 P2 (0.0500 g, 収率 27%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  526  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.62–1.83 (m, 6H), 2.21–2.25 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.74–2.89 (m, 2H), 2.76 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.39 (s, 0.65H), 3.42 (s, 0.35H), 5.43 (s, 0.35H), 5.49 (s, 0.65H), 6.91 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.17–7.43 (m, 8H), 11.3 (s, 1H).

参考例 3: 1-{3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル}ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物 P3)

化合物 22 (0.160 g, 0.297 mmol) を用い、参考例 1 と同様の方法により化合物 P3 (0.0580 g, 収率 38%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  511  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.97–2.09 (m, 4H), 2.41–2.58 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.88–3.06 (m, 2H), 2.83 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.18–7.36 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H).

参考例 4: 3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸 (化合物 P4)

化合物 12 (1.14 g, 3.53 mmol) を用い、参考例 1 と同様の方法により化合物 P4 (1.04 g, 収率 95%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  310  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.76 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H).

参考例 5: 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸 (化合物 P5)

化合物 25 (0.720 g, 2.23 mmol) をエタノール (14 mL) に溶解し、3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (7 mL) を加え 90 °C にて 3.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、水を加えて希釈し、さらに 1 mol/L 塩酸を加えて pH を 5~6 付近に調整した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄することにより化合物 P5 (0.625 g, 収率 91%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  310  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

参考例 6: 1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物 P6)

化合物 32 (2.88 g, 6.42 mmol) を用い、参考例 1 と同様の方法により化合物 P6 (2.39 g, 収率 89%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  421  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H).

参考例 7: 3-(4-アミノベンジル)-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン (化合物 P7)

#### 工程 1

2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン (US5424432) (3.50 g, 20.0 mmol) を DMF (67 mL) に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 (1.26 g, 30.0 mmol) を加え室温にて 20 分間攪拌した後に、*p*-ニトロベンジルブロミド (4.31 g, 20.0 mmol) をゆっくりと加え、そのまま室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水 (130 mL) を加え、沈殿した結晶をろ取

して水で洗浄し、減圧乾燥させ 2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-ニトロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (4.91 g, 15.8 mmol, 収率 79.1%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  311  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 8.16 (m, 1H).

## 工程 2

工程 1 で得られた 2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-ニトロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (4.81 g, 15.5 mmol) をメタノール (155 mL) に溶解し、パラジウム/炭素 (10%, wet, 1.65 g, 1.55 mmol) 及びギ酸アンモニウム (9.77 g, 155 mmol) を加え室温で 40 分間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に水を加えて析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。得られた粗結晶に酢酸エチル-ヘキサン (2:3) を加え、還流下 1 時間攪拌し、室温に冷却して析出した結晶をろ取して化合物 P7 (3.53 g, 12.6 mmol, 収率 81.2%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  281  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.76 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.52 (brs, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.56 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (m, 2H).

参考例 8: 3-(3-アミノベンジル)-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物 P8)

p-ニトロベンジルブロミドの代わりに m-ニトロベンジルブロミドを用い、参考例 7 と同様に方法によって化合物 P8 を得た (収率 65%)。

APCI-MS:  $m/z$  281  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.59 (brs, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.33 (m, 1H), 6.53 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H).

参考例 9: 4-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ}安息香酸 (化合物 P9)

化合物 99 (0.393 g, 0.917 mmol) をエタノール (7.5 mL) に懸濁し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL) を加え 60 °C で 7 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣

に 1 mol/L 塩酸を加えて pH を約 5 に調整した。析出物をろ取し、水で洗浄し減圧乾燥させた。粗結晶をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶し化合物 P9 (0.340 g, 0.849 mmol, 収率 93%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  401  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.51 (6H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.80 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.11 (brs, 4H), 7.74 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 12.30 (s, 1H).

参考例 11: 2, 5, 7-トリメチル-3H-イミダゾ[4, 5-*b*]ピリジン (化合物 P11)

2, 3-ジアミノ-4, 6-ジメチルピリジン (25.0 g, 0.182 mol) をポリリン酸 (465 g) に懸濁させ、酢酸 (31.3 mL, 0.547 mol) を加えて 100 °C にて 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水中へと移した後に、攪拌下にて炭酸ナトリウム (345 g) を少しずつ加えた。その後 28% アンモニア水溶液を加えて pH を 9 に調整し、そのまま 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した後、得られた結晶を 40 °C にて一晩減圧乾燥させることにより化合物 P11 (26.2 g, 0.162 mol, 89%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  162  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.68 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 13.8 (brs, 1H).

参考例 12: 2, 3-ジアミノ-4-メチルピリジン (化合物 P12)

市販の 2-アミノ-4-メチル-3 ニトロピリジン (10.0 g, 65.3 mmol) をエタノール (450 mL) に懸濁させ、フラスコ内をアルゴンにて置換した。10% パラジウム炭素 (13.9 g, 50% 含水) を加え、水素気流下、室温にて一晩攪拌した。固形物をセライトろ過し、これをエタノールにて洗浄し、ろ液を減圧濃縮することにより化合物 P12 (7.81 g, 63.3 mmol, 97%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  124  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.17 (s, 3H), 3.27 (brs, 2H), 4.16 (brs, 2H), 6.53 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H).

参考例 13: 2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-*b*]ピリジン (化合物 P13)

化合物 P12 (1.80 g, 14.6 mmol) をポリリン酸 (38 g) に懸濁させ、プロピオン酸 (3.27 mL, 43.8 mmol) を加え 100 °C にて 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水中へと移した後に、攪拌下にて炭酸ナトリウム (27.9 g) を少しずつ加えた。その後 28% アンモニア水溶液を加

えて pH を 9 に調整し、そのまま 1 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムにて 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）にて精製することにより化合物 P13（2.24 g, 14.0 mmol, 96%）を得た。

ESI-MS:  $m/z$  162  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.08 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 14.1 (brs, 1H).

参考例 14：2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン（化合物 P14）

化合物 P12（7.11 g, 57.7 mmol）をポリリン酸（163 g）に懸濁させ、酢酸（9.90 mL, 0.172 mol）を加え 100 °C にて 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水中へと移した後に、攪拌下にて炭酸ナトリウム（115 g）を少しずつ加えた。その後 28% アンモニア水溶液を加えて pH を 9 に調整し、そのまま 1 時間攪拌した。クロロホルムにて 5 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝15：1）にて精製した後、メタノール（50 mL）に溶解し、活性炭（0.284 g）を加え、室温にて 30 分間攪拌した。固形物をろ別し、ろ液を合わせて減圧濃縮し、エタノールから再結晶させることにより化合物 P14（4.1 g, 27.7 mmol, 48%）を得た。

ESI-MS:  $m/z$  148  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 7.02 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H).

参考例 15：5,7-ジメチル-2-(フラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン（化合物 P15）

#### 工程 1

2,3-ジアミノ-4,6-ジメチルピリジン（2.74 g, 20.0 mmol）をジクロロメタン（50 mL）に溶解し、トリエチルアミン（6.70 mL, 48.0 mmol）及び 2-フロイルクロリド（4.73 mL, 48.0 mmol）を加え室温にて 3 時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンでトリチュレーションして、2,3-ジ(2-フロイルアミノ)-4,6-ジメチルピリジン（3.40 g, 10.45 mmol, 52%）を得た。

#### 工程 2

工程 1 で得られた 2,3-ジ(2-フロイルアミノ)-4,6-ジメチルピリジン（1.00 g, 3.07 mmol）を DMF（10 mL）に溶解し、28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液（2.37 g, 12.30 mmol）

を加え 90 °C にて 24 時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンでトリチュレーションすることにより化合物 P15 (425 mg, 1.99 mmol, 65%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  214  $[M + H]^+$

参考例 16: *cis*-4-(フェニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 P16c) 及び *trans*-4-(フェニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 P16t)

市販の 4-シクロヘキサノンカルボン酸エチル (16.8 g, 98.7 mmol) 及びアニリン (6.00 mL, 65.8 mmol) をアセトニトリル (400 mL) に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (56.0 g, 0.264 mol) を加え、さらに 6 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水をゆっくり加えてしばらく攪拌し、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:13) にて精製することにより化合物 P16c (5.80 g, 36%) 及び化合物 P16t (6.51 g, 40%) を得た。

化合物 P16c

ESI-MS:  $m/z$  248  $[M + H]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.61–1.98 (m, 8H), 2.47 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.60 (dd,  $J = 1.0, 8.6$  Hz, 2H), 6.65 (tt,  $J = 1.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

化合物 P16t

ESI-MS:  $m/z$  248  $[M + H]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (dq,  $J = 3.6, 13.2$  Hz, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.60 (dq,  $J = 3.3, 13.2$  Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.29 (tt,  $J = 3.6, 12.2$  Hz, 1H), 3.25 (tt,  $J = 4.0, 11.2$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.57 (dd,  $J = 1.0, 8.6$  Hz, 2H), 6.68 (tt,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 7.3, 7.6$  Hz, 2H).

参考例 17: *cis*-4-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 P17)

化合物 P16c (0.500 g, 2.02 mmol) を 1,4-ジオキサン (16 mL) 及び酢酸 (4 mL) に溶解し、37% ホルマリン (0.452 mL, 6.07 mmol) 及びピロリジン (0.338 mL, 4.05 mmol) を加

え、60 °Cにて 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：2 mol/L アンモニア-メタノール=30：1）にて精製することにより化合物 P17（0.501 g, 75%）を得た。

ESI-MS:  $m/z$  331  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.64–1.97 (m, 12H), 2.51 (m, 5H), 3.47 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.65 (brs, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

参考例 19: *cis*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物 P19)

化合物 168 (0.402 g, 0.955 mmol) をエタノール (7 mL) に溶解し、3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (3.20 mL, 9.60 mmol) を加え 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、1 mol/L 塩酸を加えて pH を 6.4 に調整し、析出した粗結晶を水で洗浄することにより化合物 P19 (0.375 g, 91%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  393  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.49–1.81 (m, 8H), 2.37 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.47 (brs, 1H), 6.49 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H).

参考例 20: *trans*-4-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 P20)

化合物 P16t (1.00 g, 4.04 mmol) を用い、参考例 17 と同様の方法にて化合物 P20 (1.28 g, 96%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  331  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (dq,  $J = 3.3, 13.0$  Hz, 2H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.58 (dq,  $J = 3.1, 13.4$  Hz, 2H), 1.76–1.80 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.30 (tt,  $J = 3.7, 12.1$  Hz, 1H), 2.50 (m, 4H), 3.24 (brt,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 4.14 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

参考例 22: *trans*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物 P22)

化合物 169 (0.670 g, 1.59 mmol) を用い、参考例 19 と同様の方法にて化合物 P22 (0.589 g, 94%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  393  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (brq,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 1.40 (brq,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 1.86–1.97 (m, 4H), 2.15 (brt,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.41 (brs, 1H), 6.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H).

参考例 23: *trans*-4-[4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 P23)

化合物 P16t (1.92 g, 7.76 mmol) を 1,4-ジオキサン (40 mL) 及び酢酸 (10 mL) に溶解し、37% ホルマリン (1.74 mL, 23.4 mmol) 及びピペリジン (2.31 mL, 23.3 mmol) を加え、60 °C にて 3.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 2 mol/L アンモニア-メタノール=20:1) にて精製することにより化合物 P23 (2.01 g, 75%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  345  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (dq,  $J = 3.1, 13.0$  Hz, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.41–1.64 (m, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.28 (tt,  $J = 3.7, 12.1$  Hz, 1H), 2.34 (m, 4H), 3.23 (tt,  $J = 3.7, 11.2$  Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 4.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

参考例 25: *trans*-4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物 P25)

化合物 170 (0.220 g, 0.523 mmol) を用い、参考例 19 と同様の方法にて化合物 P25 (0.166 g, 91%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  393  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (brq,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.37 (brq,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 1.88 (m, 4H), 2.12 (brt,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.05 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.36 (brs, 1H), 6.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H).



参考例 27: *trans*-4-[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物 P27)

化合物 171 (0.360 g, 0.885 mmol) を用い、参考例 19 と同様の方法にて化合物 P27 (0.278 g, 83%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  379  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (brq,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 1.38 (brq,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 1.84–1.93 (m, 4H), 2.12 (brt,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.38 (brd,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H).

参考例 29: *trans*-4-{4-[2-(フラン-2-イル)-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル]フェニルアミノ}シクロヘキサンカルボン酸 (化合物 P29)

化合物 172 (0.210 g, 0.444 mmol) を用い、参考例 19 と同様の方法にて化合物 P29 (0.163 g, 83%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  445  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (brq,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.38 (brq,  $J = 11.9$  Hz, 2H), 1.89 (m, 4H), 2.14 (brt,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 5.38 (brs, 1H), 5.56 (s, 2H), 6.41 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.70 (dd,  $J = 1.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 12.02 (s, 1H).

参考例 31: *cis*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物 P31)

化合物 106c (2.80 g, 6.44 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸を加えて pH を 6 付近に調整した。析出した粗結晶をろ取し、減圧乾燥した後、エタノール–DMF (3:1) から 2 回再結晶し、化合物 P31 (1.17g, 2.88 mmol, 44.7%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  407  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.39–1.67 (m, 6H), 1.79–1.92 (m, 2H), 2.38 (brs, 1H), 2.51 (6H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.31 (1H,  $H_2O$  のピークとオーバーラップ), 5.23 (s, 2H), 5.48 (brd,  $J = 6.8$  Hz, 1H),

6.49 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 12.09 (brs, 1H).

参考例 32 : *trans*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物 P32)

化合物 106t を用い、参考例 31 と同様にして、化合物 P32 (収率 84%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  407  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (brq,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.40 (brq,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 1.91 (brt,  $J = 13.4$  Hz, 4H), 2.15 (brt,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.51 (6H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.08 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.40 (brd,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 12.07 (br s, 1H).

参考例 33 : 4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 P33)

二塩化オキサリル (1.5 mL, 16.7 mmol) のジクロロメタン溶液に、 $-76^\circ C$  で DMSO (2.4 mL, 33.4 mmol) のジクロロメタン溶液を 30 分間かけて加えた。 $-78^\circ C$  で 30 分間攪拌した後、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (3.00 g, 13.9 mmol) のジクロロメタン溶液 (15 mL) を、 $-76^\circ C$  で 30 分間かけて加えた。 $-76^\circ C$  で 30 分間攪拌した後、トリエチルアミン (9.7 mL) を、 $-76^\circ C$  で 10 分間かけて加えた。 $-76^\circ C$  で 15 分間攪拌し、次に室温まで昇温し 45 分間攪拌した後、水を加えて反応を停止した。ジクロロメタンで 3 回抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、化合物 P33 (2.41 g, 11.3 mmol, 81%) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (s, 9H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 9.62 (s, 1H).

参考例 34 : 2-エチル-7-メチル-3-(4-ニトロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物 P34)

2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (1.00 g, 6.20 mmol) を DMF (15 mL) に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 (0.391 g, 9.31 mmol) を加えて室温で 20 分間攪拌した後、4-ニトロベンジルブロミド (1.34g, 6.20 mmol) をゆっくりと加え、室温で攪拌した。30 分後、水 (20 mL) を加え、沈殿した結晶をろ取して水で洗浄し、減圧乾燥して化合物 P34 (0.819 g, 2.76 mmol, 45%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  297  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (t,  $J = 7.55$  Hz, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.83 (q,  $J = 7.55$  Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.06 (d,  $J = 4.59$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 9.17$  Hz, 2H), 8.16 (d,  $J = 9.17$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 4.59$  Hz, 1H).

参考例 35 : 3-(4-アミノベンジル)-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物 P35)

化合物 P34 (1.09 g, 3.67 mmol) をメタノール (25 mL) に溶解し、パラジウム/炭素 (10%, 0.392 g, 0.184 mmol) を加えた。反応混合物にギ酸アンモニウム (2.31 g, 36.7 mmol) のメタノール溶液 (15 mL) を 15 分間滴下しながら加えて、室温で攪拌した。15 分後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に水 (10 mL) を加えて析出した結晶をろ取して水で洗浄し、減圧乾燥して化合物 P35 (0.809 g, 3.04 mmol, 83%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  267  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.51$  Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.85 (q,  $J = 7.51$  Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.57 (d,  $J = 8.59$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 4.95$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.95$  Hz, 1H).

参考例 36 : 2,5,7-トリメチル-3-(4-ニトロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物 P36)

化合物 P11 (5.00g, 31.0 mmol) を用いて、参考例 34 と同様にして化合物 P36 (8.26 g, 27.9 mmol, 90%) を得た。

参考例 37 : 3-(4-アミノベンジル)-2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物 P37)

化合物 P36 (8.26 g, 27.9 mmol) を用いて、参考例 35 と同様にして化合物 P37 (5.98 g, 22.4 mmol, 81%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  267  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.49 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.58 (d,  $J = 8.42$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.42$  Hz, 2H).

参考例 38 : 5-クロロ-2,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物 P38)

W098/02442 記載の方法に従って合成した 2-アミノ-6-クロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン (1.2 g, 6.40 mmol) をエタノール (65 mL) に溶解し、塩化スズ・2 水和物 (4.33 g, 19.2

mmol) を加えて 75 °C にて 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈した後、3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出した不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。ろ液を水、飽和食塩水の順で分液洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で濃縮した。続いて、残渣にポリリン酸 (15.3 g) 及び酢酸 (1.72 mL, 30.0 mmol) を加えて 80 °C にて 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水中へと移した後に、攪拌下にて炭酸ナトリウム (11.4 g, 0.108 mol) を少しずつ加えた。その後 28% アンモニア水溶液を加えて pH=9 に調節し、そのまま 1 時間攪拌した。析出した粗結晶をろ取し、水で洗浄した後、得られた結晶を 40 °C にて一晩真空乾燥させることにより化合物 P38 (395 mg, 34%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  182  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.49 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 12.74 (brs, 0.5H), 12.76 (brs, 0.5H).

参考例 39: *trans*-4-[4-(5-クロロ-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物 P39)

化合物 176 (0.370 g, 0.839 mmol) を用い、参考例 19 と同様の方法にて化合物 P39 (0.308 g, 89%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  413  $[M + H]^+$ , 415  $[M+2+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (brq,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 1.41 (brq,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 1.92 (m, 4H), 2.16 (brtt,  $J = 3.6, 12.2$  Hz, 1H), 2.50 (s, 3H, DMSO ピークとオーバーラップ), 2.52 (s, 3H, DMSO ピークとオーバーラップ), 3.10 (brt,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.48 (brs, 1H), 6.50 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 12.03 (brs, 1H).

実施例 1: 4-(2-エチル-5, 7-ジメチルイミダゾ[4, 5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノン (化合物 1)

市販の 4-ブロモメチルベンゾフェノン (5.00 g, 18.2 mmol) を DMF (100 mL) に溶解し、2-エチル-5, 7-ジメチルイミダゾ[4, 5-*b*]ピリジン (3.82 g, 21.8 mmol) 及び水酸化リチウム 1 水和物 (0.920 g, 21.9 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=2:1) で精製し、続いてエタノールから再結晶させることにより化合物

1 (5.33 g, 収率 79%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  370  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.55 (dt,  $J = 1.1, 7.3$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 1.1, 6.8$  Hz, 1H).

融点: 98 °C

実施例 2: 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドロール (化合物 2)

化合物 1 (2.27 g, 6.14 mmol) をエタノール (50 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.465 g, 12.3 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物にアセトンを加えさらに 30 分間攪拌し、その後減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=40:1) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテル-ヘキサンでトリチュレーションさせることにより化合物 2 (2.10 g, 収率 92%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  372  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.72 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.78 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 7H).

実施例 3: 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノンオキシム (化合物 3)

化合物 1 (0.300 g, 0.812 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン 1 塩酸塩 (0.113 g, 1.63 mmol) 及びピリジン (0.145 mL, 1.79 mmol) を加え、60 °C にて 3.5 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水、0.5 mol/L 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶させることにより化合物 3 (0.213 g, 収率 68%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  385  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2.25H), 1.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 0.75H), 2.58

(s, 2.25H), 2.61 (s, 0.75H), 2.63 (s, 2.25H), 2.65 (s, 0.75H), 2.76 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1.5H), 2.84 (q,  $J = 7.6$  Hz, 0.5H), 5.47 (s, 1.5H), 5.53 (s, 0.5H), 6.89 (s, 0.75H), 6.92 (s, 0.25H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1.5H), 7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 0.5H), 7.27–7.45 (m, 7H), 9.64 (brs, 0.25H), 9.87 (brs, 0.75H).

実施例 4 : 3-(4-ベンジルベンジル)-2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン (化合物 4)

#### 工程 1

化合物 2 (0.600 g, 1.61 mmol) をトルエン (15 mL) に溶解し、ジフェニルホスホリルアジド (0.696 mL, 3.23 mmol) 及び DBU (0.483 mL, 3.22 mmol) を加え、60 °C にて 4 時間攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) にて精製することにより [4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.590 g, 収率 92%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  397  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.20–7.36 (m, 7H).

#### 工程 2

工程 1 で得られた [4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.580 g, 1.46 mmol) をエタノール (30 mL) に溶解し、フラスコ内をアルゴンにて置換した。10% パラジウム炭素 (50% wet, 0.311 g) を加え、水素雰囲気下で 6 時間攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、エタノールにて洗浄した。ろ液を合わせて減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させることにより化合物 4 (0.510 g, 収率 94%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  356  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.01–7.29 (m, 9H).

実施例 5 : 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒド

## リルアミン (化合物 5)

実施例 4 の工程 1 で得られた[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.450 g, 1.13 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、フラスコ内をアルゴンにて置換した。リンドライ触媒 (0.240 g) を加え、水素雰囲気下で 2.5 時間攪拌した。不溶物をセライトを通して別し、エタノールにて洗浄した。ろ液を合わせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 40 : 1) にて精製し、化合物 5 (0.510 g, 定量的収率) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  371  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.15–7.32 (m, 7H).

実施例 6 : N-アセチル-4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドリルアミン (化合物 6)

化合物 5 (0.255 g, 0.688 mmol) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、0 °C にてトリエチルアミン (0.240 mL, 2.21 mmol) 及び塩化アセチル (0.980 mL, 1.38 mmol) を加え、室温にて 5.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え過剰の試薬を分解した後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 60 : 1) にて精製し、続いてジエチルエーテルから結晶化させることにより化合物 6 (0.191 g, 収率 67%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  413  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.17 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.03–7.31 (m, 9H).

実施例 7 : 3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノン (化合物 7)

## 工程 1

市販の 3-メチルベンゾフェノン (4.00 g, 20.4 mmol) を四塩化炭素 (100 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (4.71 g, 26.5 mmol) 及びアゾビスイソブチロニトリル (1.00 g,

6.09 mmol) を加え、75 °Cにて6.5時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、析出物をろ別し、ろ液を合わせて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：20）にて精製し 3-ブロモメチルベンゾフェノン（4.31 g, 収率 77%）を得た。

## 工程 2

工程 1 で得られた 3-ブロモメチルベンゾフェノン（2.00 g, 7.26 mmol）を用い、実施例 1 と同様の方法にて化合物 7（1.91 g, 収率 71%）を得た。

ESI-MS:  $m/z$  370  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.27 (brd,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.50–7.70 (m, 4H).

実施例 8 : 3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドロール（化合物 8）

化合物 7（1.50 g, 4.06 mmol）を用い、実施例 2 と同様の方法により化合物 8（1.05 g, 収率 85%）を得た。

ESI-MS:  $m/z$  372  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.72 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.77 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (brd,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.18–7.32 (m, 8H).

実施例 9 : 3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノンオキシム（化合物 9）

化合物 7（0.370 g, 1.00 mmol）を用い、実施例 3 と同様の方法により化合物 9（0.271 g, 収率 70%）を得た。

ESI-MS:  $m/z$  385  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.59 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 2.74 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.02 (s, 0.5H), 7.03 (s, 0.5H), 7.22–7.43 (m, 9H).

実施例 10 : 3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドリルアミン（化合物 10）



## 工程 1

化合物 8 (0.900 g, 2.42 mmol) を用い、実施例 4 の工程 1 と同様の方法により [3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.830 g, 収率 86%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  397  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.73 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 8H).

## 工程 2

工程 1 で得られた [3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.650 g, 1.64 mmol) を用い、実施例 5 と同様の方法により化合物 10 (0.560 g, 収率 93%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  371  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.72 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.89 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 7.13-7.29 (m, 8H).

実施例 11: *N*-アセチル-3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドリルアミン (化合物 11)

化合物 10 (0.300 g, 0.810 mmol) を用い、実施例 6 と同様の方法により化合物 11 (0.212 g, 収率 63%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  413  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.73 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.09 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09-7.32 (m, 7H).

実施例 12: 3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸メチル (化合物 12)

市販の 3-ブロモメチル安息香酸メチル (3.00 g, 13.1 mmol) を用い、実施例 1 と同様の方法にて化合物 12 (2.99 g, 収率 71%) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.75 (q,

$J = 7.5$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.23 (brd,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H).

実施例 13 : 3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンジルアルコール (化合物 13)

化合物 12 (2.64 g, 8.16 mmol) をトルエン (40 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、0 °C にて、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 mol/L トルエン溶液, 24.5 mL) を加え、0 °C にて 1.5 時間攪拌した。飽和(+)-酒石酸ナトリウムカリウム 4 水和物水溶液を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルで希釈し、30 分間激しく攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 5 : 1) にて精製し、化合物 13 (2.32 g, 収率 90%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  296  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.71 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.93 (brs, 1H), 4.59 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H).

実施例 14 : 4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルアルコール (化合物 14)

#### 工程 1

市販の 4-ブロモベンジルアルコール (4.00 g, 21.5 mmol) を DMF (100 mL) に溶解し、塩化 *tert*-ブチルジメチルシラン (4.86 g, 32.2 mmol) 及びイミダゾール (2.20 g, 32.3 mmol) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 80) にて精製し 4-ブロモベンジルオキシ-*tert*-ブチルジメチルシラン (5.52 g, 収率 85%) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.11 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 4.70 (s, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H).

#### 工程 2

化合物 13 (2.08 g, 7.04 mmol) をクロロホルム (100 mL) に溶解し、二酸化マンガン (9.20

g, 0.106 mol) を加え、室温にて終夜攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ液を合わせて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:1) にて精製し、3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンズアルデヒド (2.04 g, 定量的収率) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.71 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.31 (brdd,  $J = 1.3, 7.7$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.71 (brdd,  $J = 1.3, 7.5$  Hz, 1H), 9.88 (s, 1H).

### 工程 3

工程 1 で得られた 4-ブロモベンジルオキシ-*tert*-ブチルジメチルシラン (1.23 g, 4.08 mmol) を THF (30 mL) に溶解し、フラスコ内をアルゴン置換した。反応混合物を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、1.57 mol/L *n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (2.60 mL, 4.09 mmol) を加えてそのまま 5 分間攪拌した。工程 2 で得られた 3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンズアルデヒド (0.800 g, 2.72 mmol) の THF (5 mL) 溶液を 15 分間かけて滴下し、その後  $-78^\circ\text{C}$  にて 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルで反応混合物を希釈した。有機層を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:2) にて精製し、[4-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (0.923 g, 収率 66%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  516  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.68 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.66 (brs, 1H), 4.71 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.13-7.29 (m, 7H).

### 工程 4

工程 3 で得られた [4-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (0.923 g, 1.78 mmol) をクロロホルム (20 mL) に溶解し、二酸化マンガン (3.11 g, 35.8 mmol) を加えて終夜攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ液を合わせて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) にて精製し、

{4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ}-*tert*-ブチルジメチルシラン (0.898 g, 収率 98%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  514  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.14 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.82 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.29 (brd,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.39 (brt,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.66–7.74 (m, 4H).

#### 工程 5

工程 4 で得られた {4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ}-*tert*-ブチルジメチルシラン (0.898 g, 1.75 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、1.0 mol/L TBAF-THF 溶液 (5.24 mL, 5.24 mmol) を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) にて精製し、次いでエタノールから結晶化させることにより化合物 14 (0.579 g, 収率 83%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  400  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.28 (brd,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.35–7.42 (m, 3H), 7.65 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H).

実施例 15: 4-{4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル}-1-メチルピペラジン (化合物 15)

化合物 14 (0.250 g, 0.625 mmol) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、0 °C にてトリエチルアミン (0.131 mL, 0.939 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.730 mL, 0.943 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (0.208 mL, 1.87 mmol) 及びトリエチルアミン (0.870 mL, 0.623 mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタ

ノール=20:1) にて精製することにより化合物 15 (0.0900 g, 収率 30%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  482  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.46–2.60 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.25 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32–7.38 (m, 3H), 7.64–7.67 (m, 4H).

実施例 16: 1-{4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル}ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物 16)

イソニペコチン酸エチルエステル (0.621 mL, 4.03 mmol) を用い、実施例 15 と同様の方法により化合物 16 (0.414 g, 収率 95%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  539  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.71–2.15 (m, 6H), 2.24–2.33 (m, 1H), 2.79–2.86 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.25 (brd,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35–7.40 (m, 3H), 7.65–7.70 (m, 4H).

実施例 17: 4-[4-{[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル}ベンジル]-1-メチルピペラジン (化合物 17)

化合物 15 (0.0800 g, 0.166 mmol) を用い、実施例 3 と同様の方法により化合物 17 (0.0549 g, 収率 67%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  497  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1.5H), 1.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1.5H), 2.29 (s, 1.5H), 2.32 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.60 (s, 3H), 2.17–2.63 (m, 8H), 2.76 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.82 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.86 (s, 0.5H), 6.87 (s, 0.5H), 6.86 (brd,  $J = 7.5$  Hz, 0.5H), 7.09 (brd,  $J = 7.5$  Hz, 0.5H), 7.17 (t,  $J = 7.7$  Hz, 0.5H), 7.21–7.37 (m, 6.5H).

実施例 18: 1-[4-{[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル}ベンジル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物 18)

化合物 16 (0.270 g, 0.501 mmol) を用い、実施例 3 と同様の方法により化合物 18 (0.243

g, 収率 88%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  554  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18–1.30 (m, 6H), 1.75–2.17 (m, 6H), 2.24–2.31 (m, 1H), 2.55 (s, 1.5H), 2.57 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.76 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.81–2.92 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.94 (brd,  $J = 7.4$  Hz, 0.5H), 7.10 (brd,  $J = 7.4$  Hz, 0.5H), 7.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 0.5H), 7.22–7.42 (m, 6.5H), 10.1 (s, 0.5H), 10.4 (s, 0.5H).

実施例 19: 3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルアルコール (化合物 19)

#### 工程 1

市販の 3-プロモベンジルアルコール (3.24 g, 17.4 mmol) を用い、実施例 14 の工程 1 と同様の方法により (3-プロモベンジルオキシ)-*tert*-ブチルジメチルシラン (5.23 g, 収率 100%) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.15 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 4.74 (s, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.27 (dt,  $J = 1.4, 7.7$  Hz, 1H), 7.41 (dt,  $J = 1.4, 7.7$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H).

#### 工程 2

工程 1 で得られた (3-プロモベンジルオキシ)-*tert*-ブチルジメチルシラン (2.71 g, 8.99 mmol) を用い、実施例 14 の工程 3 と同様の方法により [3-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (1.95 g, 収率 74%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  516  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.07 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.13–7.28 (m, 7H).

#### 工程 3

工程 2 で得られた [3-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (1.95 g, 3.78 mmol) を用い、実施例 14 の工程 4 と同様の方法により 3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダ

ゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ-*tert*-ブチルジメチルシラン (1.88 g, 収率 97%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  514  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.27 (brd,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.57 (brd,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.59 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.65 (brd,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H).

#### 工程 4

工程 3 で得られた 3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ-*tert*-ブチルジメチルシラン (1.88 g, 3.65 mmol) を用い、実施例 14 の工程 5 と同様の方法により化合物 19 (1.18 g, 収率 81%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  400  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.54-7.61 (m, 3H), 7.72 (dt,  $J = 1.7, 7.3$  Hz, 1H).

実施例 20 : 4-[3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]-1-メチルピペラジン (化合物 20)

化合物 19 (0.200 g, 0.5501 mmol) を用い、実施例 15 と同様の方法により化合物 20 (0.189 g, 収率 78%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  482  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.26-2.50 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.76 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.24 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.48 (brd,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.51 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.61 (brd,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.65 (s, 2H).

実施例 21 : 1-[3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]ピロリジン (化合物 21)

化合物 19 (0.200 g, 0.501 mmol) 及びピロリジン (0.125 mL, 1.50 mmol) を用い、実施

例 15 と同様の方法により化合物 21 (0.184 g, 収率 82%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  453  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.72–1.77 (m, 4H), 2.48–2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.25 (brd,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H).

実施例 22 : 1- $\{3-[3-(2\text{-エチル-}5,7\text{-ジメチルイミダゾ}[4,5-*b*]\text{ピリジン-}3\text{-イルメチル})\text{ベンゾイル}]\text{ベンジル}\}$ ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物 22)

化合物 19 (0.300 g, 0.751 mmol) を用い、実施例 16 と同様の方法により化合物 22 (0.311 g, 収率 77%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  539  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.62–1.85 (m, 4H), 1.99 (dt,  $J = 2.3, 11.2$  Hz, 2H), 2.17–2.28 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.71–2.80 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.06 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.25 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.48–7.53 (m, 2H), 7.56–7.65 (m, 3H).

実施例 23 : 4- $\{3-[3-(2\text{-エチル-}5,7\text{-ジメチルイミダゾ}[4,5-*b*]\text{ピリジン-}3\text{-イルメチル})\text{フェニル}]\text{ヒドロキシイミノメチル}\}$ ベンジル $\}$ -1-メチルピペラジン (化合物 23)

化合物 20 (0.180 g, 0.373 mmol) を用い、実施例 3 と同様の方法により化合物 23 (0.185 g, 収率 86%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  497  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.5H), 1.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.5H), 2.20 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H), 2.33–2.57 (m, 8H), 2.45 (s, 1.5H), 2.48 (s, 1.5H), 2.55 (s, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.73 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.78 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 6.90–7.29 (m, 7.5H), 7.57 (s, 0.5H).

実施例 24 : 1- $\{3-[3-(2\text{-エチル-}5,7\text{-ジメチルイミダゾ}[4,5-*b*]\text{ピリジン-}3\text{-イルメチル})\text{フェニル}]\text{ヒドロキシイミノメチル}\}$ ベンジル $\}$ ピロリジン (化合物 24)

化合物 21 (0.115 g, 0.254 mmol) を用い、実施例 3 と同様の方法により化合物 24 を得た。  
得られた化合物 24 をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶させた (0.103 g, 収率 87%)。



ESI-MS:  $m/z$  468  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.5H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.5H), 1.92 (brs, 4H), 2.44 (s, 1.5H), 2.47 (s, 1.5H), 2.51 (s, 3H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.72 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.97 (brs, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.90 (brd,  $J = 6.9$  Hz, 0.5H), 7.02–7.36 (m, 6H), 7.48 (s, 0.5H), 7.60 (brs, 1H).

融点: 231–236 °C

実施例 25: 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸メチル (化合物 25)

市販の 4-ブロモメチル安息香酸メチル (1.00 g, 4.36 mmol) を用い、実施例 1 と同様の方法により化合物 25 (0.720 g, 収率 51%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  324  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.74 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

実施例 26: 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)-*N*-フェニルベンズアミド (化合物 26)

化合物 P5 (0.200 g, 0.646 mmol) を塩化メチレン (6.5 mL) に溶解し、アニリン (0.117 mL, 1.28 mmol)、EDC (0.248 g, 1.29 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.0873 g, 0.646 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をエタノールから結晶化させることにより化合物 26 (0.161 g, 収率 65%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  385  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.72 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.24 (brs, 1H).

実施例 27: 3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)-*N*-フェニ

## ルベンズアミド (化合物 27)

化合物 P4 (0.300 g, 0.970 mmol) を用い、実施例 26 と同様の方法により化合物 27 (0.265 g, 収率 71%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  385  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).

実施例 28: 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)-*N*-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ベンズアミド (化合物 28)

4-アミノベンジルアルコール (1.60 g, 12.9 mmol) を用い、実施例 26 と同様の方法により化合物 28 (1.78 g, 収率 66%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  415  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.73 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.05 (s, 1H).

実施例 29: 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)-*N*-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物 29)

化合物 28 (0.300 g, 0.724 mmol) を用い、実施例 15 と同様の方法により化合物 29 (0.154 g, 収率 43%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  497  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.43 (brs, 8H), 2.55 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.71 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.10 (s, 1H).

実施例 30: 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)-*N*-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物 30)

化合物 28 (0.350 g, 0.844 mmol) 及びピロリジン (0.290 mL, 3.38 mmol) を用い、実施

例 15 と同様の方法により化合物 30 (0.205 g, 収率 52%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  468  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.79–1.85 (m, 4H), 2.54–2.57 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.15 (s, 1H).

実施例 31 : 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)-*N*-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物 31)

化合物 28 (0.350 g, 0.844 mmol) 及びモルホリン (0.300 mL, 3.38 mmol) を用い、実施例 15 と同様の方法により化合物 31 (0.252 g, 収率 62%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  484  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.41–2.44 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.74 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.67–3.71 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.07 (s, 1H).

実施例 32 : 1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物 32)

イソニペコチン酸エチルエステル (2.00 mL, 12.9 mmol) を用い、実施例 26 と同様の方法により化合物 32 (2.88 g, 収率 99%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  449  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.71 (brs, 6H), 2.55 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.76 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.01 (brt,  $J = 12.1$  Hz, 2H), 4.15 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H).

実施例 33 : 1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン-(4-メチルピペラジン)カルボキサミド

化合物 P6 (0.200 g, 0.476 mmol) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (0.110 mL, 0.970 mmol)、EDC (0.185 g, 0.970 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.0780 g, 0.580 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物をクロ

クロロホルムで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより化合物 33 (0.199 g, 収率 83%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  503  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.74-1.77 (m, 4H), 2.00 (brs, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (brs, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.74 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.90 (brs, 2H), 3.49 (m 2H), 5.44 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H).

実施例 34 : 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンジルアルコール (化合物 34)

化合物 25 (2.00 g, 6.18 mmol) を用い、実施例 13 と同様の方法により化合物 34 (1.52 g, 86%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  296  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.41 (brs, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.73 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

実施例 35 : N-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ベンジル]アニリン (化合物 35)

化合物 34 (0.300 g, 1.01 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、0 °C にてトリエチルアミン (0.284 mL, 2.03 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.118 mL, 1.52 mmol) を加え、1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて過剰の試薬を分解し、クロロホルムで希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。次いで残渣を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.283 mL, 2.03 mmol) 及びアニリン (0.277 mL, 3.04 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。クロロホルムにて希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) にて精製し、得られた目的化合物をジイソプロピルエーテルより結晶化させることにより化合物 35 (0.149 g, 収率 40%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  371  $[M + H]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.01 (brs, 1H), 4.28 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.59 (dd,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 2H), 6.70 (dt,  $J = 1.0, 7.3$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.15 (dt,  $J = 1.3, 7.3$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H).

実施例 36: N-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*d*]ピリジン-3-イルメチル)ベンジル]アニリン (化合物 36)

化合物 13 (0.180 g, 0.609 mmol) を用い、実施例 35 と同様の方法により化合物 36 (0.0400 g, 収率 18%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  371  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.72 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.99–7.01 (m, 1H), 7.13–7.28 (m, 5H).

実施例 37: 化合物 37～化合物 60 の合成

化合物 P7 (0.0084 g, 0.030 mmol) をクロロホルム (0.30 mL) に溶解し、 $\text{R}^{39}\text{COCl}$  (式中、 $\text{R}^{39}$  は前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.0 mol/L, 0.050 mL) 及びポリビニルピリジン (2% 共重合、0.029 g、アルドリッチ社製) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物にクロロホルム (0.30 mL) 及びトリリス(2-アミノエチル)アミンポリスチレン (1% ジビニルベンゼン共重合体、約 3.40 mmol/g, 0.044 g、ノババイオケム社製) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物中のレジンをろ別し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をクロマトグラフィー (酢酸エチル: クロロホルム=1:4) で精製し、化合物 37～化合物 60 を得た。

化合物の構造と分析値 (APCI-MS) は第 2 表 (1) ～ (3) に記した。

化合物 53 の融点: 215–218 °C

実施例 38: 化合物 61～化合物 75 の合成

化合物 P7 (0.0084 g, 0.030 mmol) をクロロホルム (0.30 mL) に溶解し、 $\text{R}^{41}\text{NCO}$  (式中、 $\text{R}^{41}$  は前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.0 mol/L, 0.060 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物にクロロホルム (0.60 mL) 及びトリリス(2-アミノエチル)アミンポリスチレン (1% ジビニルベンゼン共重合体、約 3.40 mmol/g, 0.044 g、ノババイオケム社製) を加え、室温で終夜攪拌した。反応

混合物中のレジンをろ別し、ろ液の溶媒を留去した。残渣にクロロホルム (0.90 mL)、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド (0.094 g) 及びモルホリノメチルポリスチレン (2% ジビニルベンゼン共重合体、約 3.20 mmol/g、0.042 g、フルカ社製) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物中のレジンをろ別し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィー (ボンデシル SCX、バリアン社製、2 mol/L アンモニア-メタノール溶液で溶出) で精製し、化合物 61~化合物 75 を得た。

化合物の構造と分析値 (APCI-MS) は第 3 表 (1) ~ (2) に記した。

#### 実施例 39 : 化合物 76~化合物 80 の合成

化合物 P7 (0.084 g, 0.030 mmol) をクロロホルム (0.40 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.014 mL, 0.100 mmol) 及び  $R^{42}OCOC1$  (式中、 $R^{42}$  は前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.0 mol/L, 0.070 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物にクロロホルム (0.70 mL) 及びトリス(2-アミノエチル)アミンポリスチレン (1% ジビニルベンゼン共重合体、約 3.40 mmol/g、0.088 g、ノババイオケム社製) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物中のレジンをろ別し、ろ液の溶媒を留去した。残渣にクロロホルム (0.90 mL)、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド (0.045 g) 及びモルホリノメチルポリスチレン (2% ジビニルベンゼン共重合体、約 3.20 mmol/g、0.042 g、フルカ社製) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物中のレジンをろ別し、ろ液の溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 1 : 20) で精製し、化合物 76~化合物 80 を得た。

化合物の構造と分析値 (APCI-MS) は第 4 表に記した。

#### 実施例 40 : 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 81)

化合物 P7 (0.206 g, 0.735 mmol) を THF (7.0 mL) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (0.192 g, 0.882 mmol) を加えて加熱還流下、終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、化合物 81 (0.281 g, 0.735 mmol, 100%) を得た。

APCI-MS 分析値は第 4 表に記した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.43 (brs, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.05 (brd,

$J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.26 (brd,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H).

融点: 151 °C

#### 実施例 41: 化合物 82~化合物 96 の合成

化合物 81 (0.011 g, 0.030 mmol) を THF (0.40 mL) に溶解し、カリウム tert-ブトキシド (1 mol/L, 0.10 mL) 及び  $R^{17}SO_2Cl$  (式中、 $R^{17}$  は前記と同義である) (0.060 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、溶媒を留去し、残渣に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣を塩化メチレン (0.40 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.10 mL) を加えて室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去し、飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣にクロロホルム (0.80 mL)、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド (0.045 g) 及びモルホリノメチルポリスチレン (2% ジビニルベンゼン共重合体、約 3.20 mmol/g, 0.042 g、フルカ社製) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物中のレジンをろ別し、溶媒を留去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィー (ボンデシル SCX、バリアン社製、2 mol/L アンモニア-メタノール溶液で溶出) で精製し、化合物 82~化合物 96 を得た。

化合物の構造と分析値 (APCI-MS) は第 5 表 (1) ~ (2) に記した。

#### 実施例 42: {4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}フェニルアミン (化合物 97)

化合物 P7 (0.100 g, 0.357 mmol) をトルエン (7.1 mL) に溶解し、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.059 g, 0.107 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.016 g, 0.0179 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (0.0411 g, 0.428 mmol) 及びヨウ化ベンゼン (0.0600 mL, 0.536 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、化合物 97 (0.0385 g, 0.108 mmol, 収率 30%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  357  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 5.38 (s, 2H), 5.70 (brs, 1H), 6.88-7.05 (m, 8H), 7.20-7.27 (m, 2H).

融点：151-152 °C

実施例 43：{3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}フェニルアミン (化合物 98)

化合物 P8 を用い、実施例 42 と同様の方法により化合物 98 を得た (収率 13%)。

APCI-MS:  $m/z$  357  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.70 (brs, 1H), 6.65 (brd,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.75 (brs, 1H), 6.87-7.00 (m, 5H), 7.12-7.25 (m, 3H).

実施例 44：4-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ}安息香酸エチルエステル (化合物 99)

化合物 P7 (1.00 g, 3.57 mmol) をトルエン (36 mL) に溶解し、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.396 g, 0.714 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.292 g, 0.357 mmol) 及びナトリウム tert-ブトキシド (0.515 g, 5.36 mmol) を加え、反応混合物を脱気し、次いで p-ブロモ安息香酸エチル (0.699 mL, 4.28 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 80 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=75：35~35：75) で精製し、次いで得られた固体をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、化合物 99 (1.01 g, 2.36 mmol, 収率 66%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  429  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.33 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.04 (brs, 1H), 6.88-6.97 (m, 3H), 7.03-7.13 (m, 4H), 7.88-7.93 (m, 2H).

実施例 45：{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}{4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル}アミン (化合物 100)

化合物 P9 (0.259 g, 0.647 mmol) を THF-DMF (3:1) (8.0 mL) に溶解し、N-メチルピペラジン (0.108 mL, 0.970 mmol)、EDC (0.248 g, 1.29 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.099 g, 0.647 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水及び飽和重曹水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水



及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから再結晶し、化合物 100 (0.262 g, 0.543 mmol, 収率 84%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  483  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.41 (brs, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.64 (brs, 4H), 5.40 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.95–7.08 (m, 6H), 7.29–7.34 (m, 2H).

実施例 46: {4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}{4-(ヒドロキシメチル)フェニル}アミン (化合物 101)

化合物 99 (0.453 mg, 1.06 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 (1 mmol/L, 4.2 mL, 4.2 mmol) を加えて室温で 10 分間攪拌した。反応混合物にロッシェル塩水溶液とクロロホルムを加え、室温で 4 時間攪拌した後にクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、化合物 101 (0.384 g, 0.994 mmol, 収率 94%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  387  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.60 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.93–7.08 (m, 6H), 7.22–7.26 (m, 2H).

実施例 47: {4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}{4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル}アミン 2 フマル酸塩 (化合物 102)

水素化リチウムアルミニウム (0.044 g, 1.16 mmol) を THF (5.0 mL) に懸濁し、0 °C で塩化アルミニウム (0.0773 g, 0.580 mmol) の THF (7.0 mL) 溶液を加え、そのまま 10 分間攪拌した。その後、化合物 100 (0.140 g, 0.290 mmol) の THF (6.0 mL) 溶液をゆっくりと加え、0 °C で 15 分間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣を THF に溶解し、フマル酸 (74 mg, 0.58 mmol) の THF (2 mL) 溶液を加えた。析出した沈殿をろ過し、THF 及び酢酸エチルで順次洗浄して化合物 102 (0.173 g, 0.247 mmol, 収率 85%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  469  $[M + H]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.51 (10H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.61 (brs, 4H), 2.79 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.59 (s, 4H), 6.93–7.14 (m, 9H), 8.15 (s, 1H).

実施例 48: {4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン (化合物 103)

化合物 P7 (0.200 g, 0.713 mmol) をジクロロエタン (3.0 mL) に懸濁し、酢酸 (0.50 mL)、1-メチル-4-ピペリドン (0.175 mL, 1.43 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.303 g, 1.43 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、化合物 103 (0.192 g, 0.509 mmol, 収率 71%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  378  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.37–1.52 (m, 2H), 1.96–2.13 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75–2.84 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.50 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

実施例 49: N-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}シクロヘキシルアミン (化合物 104)

シクロヘキサノンを用い、実施例 48 と同様の方法により化合物 104 を得た (収率 83%)。

APCI-MS:  $m/z$  363  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.02–1.41 (m, 8H), 1.59–1.77 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

実施例 50: 4-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 105)

4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、実施例 48 と同様の方法により化合物 105 を得た (収率 91%)。

APCI-MS:  $m/z$  464  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23–1.34 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.99 (m, 2H), 2.59 (s, 3H),

2.61 (s, 3H), 2.75–2.94 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.49 (brd,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

実施例 51 : *cis*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 106c) 及び *trans*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 106t)

化合物 P7 (3.65 g, 13.0 mmol) をアセトニトリル (52 mL) に懸濁させ、4-シクロヘキサノンカルボン酸エチル (4.14 mL, 26.0 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.51 g, 26.0 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 2) で精製し、得られた目的化合物 (シス体及びトランス体の混合物) にジイソプロピルエーテルを加え、生じた結晶をろ取した。ろ液を濃縮し、化合物 106c (シス体 : トランス体 = 90 : 10, 2.80g, 6.44 mmol, 50%) を得た。

一方、ろ取した結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテル (1:1) から再結晶し、化合物 106t (シス体 : トランス体 = 5 : 95, 1.84 g, 4.23 mmol, 32.5%) を得た。

#### 化合物 106c

APCI-MS:  $m/z$  435  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.52–1.96 (m, 8H), 2.46 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.42 (brs, 1H), 3.66 (brs, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

#### 化合物 106t

APCI-MS:  $m/z$  435  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (dq,  $J = 12.0, 3.3$  Hz, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.54 (dq,  $J = 12.8, 3.3$  Hz, 2H), 2.03 (brd,  $J = 13.3$  Hz, 2H), 2.15 (brd,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 2.26 (tt,  $J = 12.2, 3.6$  Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.19 (brs, 1H), 3.44 (brs, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

実施例 52 : *cis*-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}{4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル}アミン (化合物 107c) 及び *trans*-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}{4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル}アミン (化合物 107t)

化合物 P31 (1.25 g, 3.07 mmol) を THF-DMF (5:1) (18.6 mL) に懸濁し、N-メチルピペラジン (0.511 mL, 4.61 mmol)、EDC (0.884 g, 4.61 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.470 g, 3.07 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=95:2.5:2.5) にて精製した。目的物を含む画分の濃縮残渣をジエチルエーテルに溶解し、シュウ酸 (0.276 g, 3.07 mmol) を加え、生成した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄して化合物 107c (1.13 g, 1.95 mmol, 収率 63.5%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  489  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.50–1.77 (m, 6H), 2.50 (6H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.61 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.90 (brs, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.64 (brs, 4H), 5.24 (s, 2H), 6.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

一方、化合物 P32 (1.15 g, 2.83 mmol) を THF-DMF (5:1) (16.8 mL) に懸濁し、N-メチルピペラジン (0.470 mL, 4.24 mmol)、EDC (0.813 g, 4.24 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.433 g, 2.83 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテル (1:1) から再結晶し、化合物 107t (1.20 g, 2.46 mmol, 86.8%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  489  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (m, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.24 (m, 4H), 2.50 (7H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.07 (brs, 1H), 3.44 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 5.39 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

実施例 53 : *cis*-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}{4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)シクロヘキシル}アミン (化合物 108c) 及び *trans*-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}{4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)シクロヘキシル}アミン (化合物 108t)

化合物 107c (0.200 g, 0.346 mmol) を飽和重曹水に懸濁し、クロロホルムで 2 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。残渣を THF (2.5 mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (0.105 g, 2.76 mmol) 及び塩化アルミニウム (0.092 g, 0.691 mmol) の THF (8 mL) 溶液を加えて、0 °C で 15 分間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、化合物 108c (0.125 g, 0.263 mmol, 収率 76%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.55–1.72 (m, 7H), 2.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.37–2.47 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.70 (brs, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

融点: 116–118 °C

また、化合物 107t (0.0572 g, 0.117 mmol) を THF (1.1 mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (0.0178 g, 0.468 mmol) 及び塩化アルミニウム (0.0312 g, 0.234 mmol) の THF (3.0 mL) 溶液を加えて、0 °C で 15 分間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、化合物 108t (0.0426 g, 0.0897 mmol, 収率 77%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.95–1.06 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.14 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.43 (brs, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.46 (brs, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

融点: 177–180 °C

実施例 54 : *cis*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸モルホリニルアミド (化合物 109c) 及び *trans*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸モルホリニルアミド (化合物 109t)

化合物 P31 (180 mg, 0.443 mmol) を THF-DMF (5:1) (2.6 mL) に懸濁し、モルホリン (0.0579 mL, 0.664 mmol)、EDC (127 mg, 0.664 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (67.8 mg, 0.443 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣を DMF-エタノール (1:4) から再結晶し、化合物 109c (183 mg, 0.384 mmol, 86.9%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  476  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.52-1.67 (m, 4H), 1.74-1.94 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.46-3.68 (m, 9H), 3.86 (br d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

一方、化合物 P32 を用い、上記と同様にして化合物 109t (収率 95%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  476  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (dq,  $J = 12.5, 3.8$  Hz, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.62-1.85 (m, 4H), 2.19 (brd,  $J = 13.3$  Hz, 2H), 2.44 (tt,  $J = 11.2, 3.9$  Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.43-3.76 (m, 9H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

実施例 55 : *trans*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸ピロリジン-1-イルアミド (化合物 110t) 及び *cis*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸ピロリジン-1-イルアミド (化合物 110c)

化合物 P32 及びピロリジンを用い、実施例 54 と同様にして化合物 110t (収率 84%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  460  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (dq,  $J = 13.2, 3.5$  Hz, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.62-2.01 (m, 8H), 2.18 (brd,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 2.34 (tt,  $J = 11.7, 3.7$  Hz, 1H), 2.59 (s, 3H),

2.61 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

一方、化合物 P31 及びピロリジンを用い、実施例 54 と同様にして化合物 110c (収率 73%) を得た。

APCI-MS: m/z 460 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.55-2.00 (m, 12H), 2.43 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.81 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.60 (brs, 1H), 3.93 (brd, J = 7.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

実施例 56: *trans*-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル][4-(モルホリン-4-イル)メチルシクロヘキシル]アミン (化合物 111t) 及び *cis*-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル][4-(モルホリン-4-イル)メチルシクロヘキシル]アミン 0.5 シュウ酸塩 (化合物 111c)

水素化アルミニウムリチウム (35.1 mg, 0.925 mmol) を THF (1 mL) に懸濁し、0 °C に冷却した後、三塩化アルミニウム (61.7 mg, 0.463 mmol) の THF 溶液 (0.8 mL) を加え、10 分間攪拌した。次に化合物 109t (0.170 g, 0.231 mmol) の THF 溶液 (2.0 mL) をゆっくりと滴下し、0 °C で 1 時間攪拌した。2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣を DMF-エタノール (1:4) から再結晶し、化合物 111t (88.7 mg, 0.192 mmol, 83.1%) を得た。

APCI-MS: m/z 462 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.91-1.13 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.87 (brd, J = 11.7 Hz, 2H), 2.10 (brd, J = 11.7 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.46 (brs, 1H), 3.69 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

一方、化合物 109c (0.100 g, 0.210 mmol) を用い、上記と同様にして *cis*-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル][4-(モルホリン-4-イル)メチルシクロヘキシル]アミンを得た。これをジエチルエーテルに溶解し、エタノール

に溶解したシュウ酸 (18.9 mg, 0.210 mmol) を加え、次いで濃縮し、残渣を水から再結晶し、化合物 111c (63.0 mg, 0.124 mmol, 59.1%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  462  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.30-1.60 (m, 8H), 1.72 (brs, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.51 (6H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.63 (m, 4H), 2.79 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.39 (brs, 1H), 3.65 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 6.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

実施例 57: *trans*-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル](4-ピロリジン-1-イルメチルシクロヘキシル)アミン (化合物 112t) 及び *cis*-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル](4-ピロリジン-1-イルメチルシクロヘキシル)アミン (化合物 112c)

化合物 110t を用い、実施例 56 と同様にして、化合物 112t (収率 81%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  446  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.92-1.14 (m, 4H), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.89 (brd,  $J = 10.3$  Hz, 2H), 2.09 (brd,  $J = 10.3$  Hz, 2H), 2.27 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.14 (brs, 1H), 3.45 (brs, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

一方、化合物 110c を用い、実施例 56 と同様にして、化合物 112c (収率 78%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  446  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.55-1.73 (m, 7H), 1.76 (m, 4H), 2.32 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.50 (brs, 1H), 3.71 (brs, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

実施例 58: *trans*-4-[4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 113)

ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル及び化合物 P32 を用い、実施例 54 と同様にして、化合物 113 (収率 92%) を得た。



APCI-MS:  $m/z$  575  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (dq,  $J = 12.2, 3.1$  Hz, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.62–1.85 (m, 4H), 2.19 (brd,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 2.46 (tt,  $J = 11.4, 3.8$  Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.36–3.49 (m, 7H), 3.58 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

実施例 59: *trans*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸ピペラジン-1-イルアミド (化合物 114)

化合物 113 (261 mg, 0.454 mmol) をクロロホルム (1.7 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4.5 mL) を加え、0 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテル (1:20) から再結晶し、化合物 114 (201 mg, 0.423 mmol, 93.3%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (dq,  $J = 12.2, 3.5$  Hz, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.63–1.85 (m, 4H), 2.19 (brd,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 2.46 (tt,  $J = 11.5, 3.8$  Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.84 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.43–3.64 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

実施例 60: *trans*-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル] (4-ピペラジン-1-イルメチルシクロヘキシル) アミン (化合物 115)

化合物 114 を用い、実施例 56 と同様にして、化合物 115 (収率 56%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  461  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90–1.14 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.87 (brd,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 2.09 (brd,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 2.13 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.87 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 3.46 (brs, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

実施例 61: *trans*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]

## アミド (化合物 116)

(ピペリジン-4-イル)メタノール及び化合物 P32 を用い、実施例 54 と同様にして、化合物 116 (収率 91%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  504  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.02-1.25 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.47 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 1.59-1.86 (m, 7H), 2.18 (brd,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 2.42-2.56 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.02 (brt,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.41-3.56 (m, 3H), 3.93 (brd,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 4.66 (brd,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

実施例 62: *trans*-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]{4-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イルメチル]シクロヘキシル}アミン (化合物 117)

化合物 116 を用い、実施例 56 と同様にして、化合物 117 を得た。得られた化合物 117 をジイソプロピルエーテル-エタノール (3:1) から再結晶した (収率 72%)。

APCI-MS:  $m/z$  490  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90-1.14 (m, 4H), 1.18-1.73 (m, 6H), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.80-1.92 (m, 4H), 2.05-2.14 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.40-3.51 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

融点: 154-157 °C

実施例 63: *trans*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミド (化合物 118)

1-(2-アミノエチル)ピロリジン及び化合物 P32 を用い、実施例 54 と同様にして、化合物 118 を得た。得られた化合物 118 をジイソプロピルエーテル-エタノール (2:1) から再結晶させた (収率 63%)。

APCI-MS:  $m/z$  503  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (dq,  $J = 12.4, 3.5$  Hz, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.62 (dq,  $J = 12.8, 2.8$  Hz, 2H), 1.73-2.22 (m, 9H), 2.50 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.59 (s,

3H), 2.62 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.34 (q,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.44 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.11 (brs, 1H), 6.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

融点: 212-213 °C

実施例 64: *trans*-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]{4-[(2-ピロリジン-1-イルエチルアミノ)メチル]シクロヘキシル}アミン シュウ酸塩 (化合物 119)

化合物 118 を用い、実施例 56 と同様にして、化合物 119 (収率 21%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  489  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.97-1.13 (m, 4H), 1.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 6H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.51 (6H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.58 (m, 4H), 2.65-2.82 (m, 6H), 2.93 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.37 (brs, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

実施例 65: *trans*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(2-モルホリノエチル)アミド (化合物 121)

化合物 P32 及び 4-(2-アミノエチル)モルホリンを用い、実施例 54 と同様にして、化合物 121 (収率 74%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  519  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (brq,  $J = 12.3$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.43 (brq,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 1.70 (brd,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 1.94 (brd,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 6H), 2.51 (6H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.13 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.54 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 5.38 (brd,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.63 (brt,  $J = 5.7$  Hz, 1H).

実施例 66: *trans*-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]{4-[(2-モルホリノエチルアミノ)メチル]シクロヘキシル}アミン (化合物 122)

化合物 121 を用い、実施例 56 と同様にして、化合物 122 (収率 46%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  505  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.95-1.15 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.84

(brd,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 2.12 (brd,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 2.41–2.52 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.69 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.46 (brs, 1H), 3.70 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

実施例 67: *trans*-4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(4-モルホリノピペリジン-1-イル)アミド (化合物 123)

化合物 P32 を用い、実施例 54 と同様にして、化合物 123 (収率 82%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  559  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (brq,  $J = 11.9$  Hz, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.60–1.97 (m, 6H), 2.18 (brd,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 2.35–2.60 (m, 7H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.03 (brt,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.44 (brs, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.94 (brd,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.64 (brd,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

実施例 68: *trans*-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル][4-(4-モルホリノピペリジン-1-イルメチル)シクロヘキシル]アミン (化合物 124)

化合物 123 を用い、実施例 56 と同様にして、化合物 124 (収率 82%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  545  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89–1.15 (m, 4H), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.40–1.92 (m, 9H), 2.05–2.20 (m, 5H), 2.54 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.88 (brd,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.45 (brs, 1H), 3.71 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

実施例 69: *cis*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド (化合物 125c) 及び *trans*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド (化合物 125t)

化合物 P19 (0.300 g, 0.764 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (0.127 mL, 1.14 mmol)、EDC (0.220 g, 1.14 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリア

ゾール水和物 (0.176 g, 1.14 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムにて希釈し、水、飽和重曹水及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20:1) にて精製することにより化合物 125c (0.345 g, 95%) を得た。得られた化合物 125c をジエチルエーテルから再結晶させた。

ESI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53–1.66 (m, 4H), 1.74–1.92 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.60 (s, 6H), 3.50 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

融点: 127–131 °C

一方、化合物 P22 (90.0 mg, 0.229 mmol) を用い、上記と同様の方法にて化合物 125t (0.101 g, 94%) を得た。得られた化合物 125t をエタノール–ジエチルエーテルから再結晶させた。

ESI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (dq,  $J = 3.7, 12.8$  Hz, 2H), 1.66 (dq,  $J = 3.2, 13.9$  Hz, 2H), 2.16 (brd,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 2.16 (brd,  $J = 10.9$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.34–2.45 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.48 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

融点: 136–139 °C

実施例 70: *cis*-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)シクロヘキシル[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物 126c) 及び *trans*-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)シクロヘキシル[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物 126t)

水素化アルミニウムリチウム (96.0 mg, 1.45 mmol) を THF (5 mL) に懸濁させ、0 °C に冷却した後、三塩化アルミニウム (96.0 mg, 0.720 mmol) を加え、10 分間攪拌した。次に化合物 125c (0.170 g, 0.358 mmol) の THF 溶液をゆっくりと滴下し、その後室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に 3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え過剰の試薬を分解し、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20:1) にて精製することにより化合物 126c (0.134 g, 81%) を得た。得られ

た化合物 126c を 2-プロパノールから再結晶させた。

ESI-MS:  $m/z$  461  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (m, 2H), 1.60 (m, 7H), 2.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (brs, 7H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 3.48 (brs, 1H), 3.77 (brs, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

融点: 161–165 °C

一方、化合物 125t (0.474 g, 0.999 mmol) を用い、上記と同様の方法にて化合物 126t を得た。得られた化合物 126t をエタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶させた (0.234 g, 51%)。

ESI-MS:  $m/z$  461  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.83–1.17 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 1.74 (brd,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 1.91 (brd,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 2.04 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.28 (m, 4H), 2.44 (s, 3H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.47 (s, 3H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.49 (s, 3H, DMSO のピークとオーバーラップ), 3.03 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 5.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

融点: 178 °C

実施例 71: *trans*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(2-モルホリノエチル)アミド (化合物 127t) 及び *cis*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(2-モルホリノエチル)アミド (化合物 127c)

化合物 P22 (0.210 g, 0.535 mmol) 及び 1-(2-アミノエチル)モルホリン (0.105 mL, 0.800 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 127t (0.244 g, 90%) を得た。得られた化合物 127t をエタノール–ジエチルエーテルから再結晶させた。

ESI-MS:  $m/z$  505  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (brq,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 1.60 (brq,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 1.93 (brd,  $J = 13.4$  Hz, 2H), 2.07 (tt,  $J = 2.9$  Hz, 12.1 Hz, 1H), 2.16 (brd,  $J = 10.9$  Hz, 2H), 2.41–2.46 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.59 (s, 6H), 3.19 (m, 1H), 3.30–3.37 (m, 2H), 3.68–3.71 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 6.06 (brs, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s,

1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

融点: 224 °C

一方、化合物 P19 を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 127c (収率 73%) を得た。得られた化合物 127c をジイソプロピルエーテル-エタノール (10 : 1) から再結晶させた。

APCI-MS: m/z 505 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.62-1.88 (m, 8H), 2.21 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.35 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (brs, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.80 (brd, J = 7.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.02 (m, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

融点: 150-151 °C

実施例 72: *trans*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミド (化合物 128)

化合物 P22 (80.0 mg, 0.204 mmol) 及び 1-(2-アミノエチル)ピロリジン (0.0390 mL, 0.311 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 128 (0.100 g, 92%) を得た。得られた化合物 128 を酢酸エチルでトリチュレーションした。

ESI-MS: m/z 489 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.10 (dq, J = 2.9, 14.3 Hz, 2H), 1.61 (dq, J = 2.9, 12.7 Hz, 2H), 1.75-1.80 (m, 4H), 1.93 (brd, J = 14.3 Hz, 2H), 2.08 (tt, J = 3.1, 11.9 Hz, 1H), 2.16 (brd, J = 9.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.49-2.58 (m, 6H), 2.59 (s, 6H), 3.20 (m, 1H), 3.33 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.08 (brs, 1H), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

融点: 218-220 °C

実施例 73: *trans*-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチルアミノメチル]シクロヘキシル[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物 129t) 及び *cis*-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチルアミノメチル]シクロヘキシル[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン 2 シュウ酸塩 (化合物 129c)

化合物 127t (0.210 g, 0.416 mmol) を用い、実施例 70 と同様の方法にて、化合物 129t

(0.191 g, 94%) を得た。得られた 129t をエタノールージエチルエーテルから再結晶させた。

ESI-MS:  $m/z$  491  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.01–1.21 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.85 (brd,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 2.12 (brd,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 2.44–2.49 (m, 8H), 2.51 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.69 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.49 (brs, 1H), 3.71 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

融点: 139 °C

一方、化合物 127c を用い、実施例 56 と同様の方法にて、化合物 129c を得た。得られた化合物 129c をジイソプロピルエーテルでリスラリーした (収率 38%)。

APCI-MS:  $m/z$  491  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.35–1.62 (m, 8H), 1.79 (brs, 1H), 2.40–2.46 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.50 (3H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.57 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.84 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.05 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 6.52 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

融点: 145–146 °C

実施例 74: *trans*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]アミド (化合物 130t) 及び *cis*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]アミド (化合物 130c)

化合物 P22 (0.150 g, 0.382 mmol) 及び 4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン (98.0 mg, 0.575 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 130t (0.174 g, 84%) を得た。得られた化合物 130t をエタノールージエチルエーテルから再結晶させた。

ESI-MS:  $m/z$  545  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (brq,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 1.34 (brq,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 1.63–1.88 (m, 6H), 2.15 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.50–2.53 (m, 6H), 2.57 (s, 6H), 3.00 (brt,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.48 (brs, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.91 (brd,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.62 (brd,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H),



6.84 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

融点: 179 °C

一方、化合物 P19 を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 130c (収率 97%) を得た。  
得られた化合物 130c をジイソプロピルエーテル-エタノール (4:3) でリストラリーした。

APCI-MS: m/z 545 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38 (m, 2H), 1.53-1.96 (m, 10H), 2.39 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.51-2.57 (m, 6H), 2.60 (s, 6H), 3.02 (brt, J = 12.3 Hz, 1H), 3.60 (brs, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.85-3.97 (m, 2H), 4.63 (brd, J = 13.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

融点: 216-217 °C

実施例 75: *trans*-4-[4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イルメチル]シクロヘキシル [4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物 131t) 及び *cis*-4-[4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イルメチル]シクロヘキシル [4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物 131c)

化合物 130t (0.110 g, 0.201 mmol) を用い、実施例 70 と同様の方法にて、化合物 131t (84.4 mg, 79%) を得た。

ESI-MS: m/z 531 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.91-1.07 (m, 4H), 1.47-1.56 (m, 3H), 1.73-1.89 (m, 6H), 2.07-2.15 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.49-2.15 (m, 4H), 2.57 (s, 6H), 2.87 (brd, J = 11.6 Hz, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

一方、化合物 130c を用い、実施例 70 と同様の方法にて、化合物 131c (収率 81%) を得た。

APCI-MS: m/z 531 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18-1.30 (m, 2H), 1.43-1.93 (m, 13H), 2.10-2.21 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.53 (m, 4H), 2.60 (s, 6H), 2.88 (m, 2H), 3.51 (brs, 1H), 3.68-3.75 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

実施例 76: *cis*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサノールカルボン酸モルホリニルアミド (化合物 131-I)

化合物 P19 を用い、実施例 54 と同様にして、化合物 131-I (収率 88%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  462  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.52-1.67 (m, 4H), 1.73-1.95 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.60 (s, 6H), 1.46-1.69 (m, 9H), 1.96 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

実施例 77: *cis*-[4-(モルホリン-4-イルメチル)シクロヘキシル][4-(2,5,7-トリメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物 131-II)

化合物 131-I を用い、実施例 56 と同様にして、化合物 131-II (収率 67%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  448  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19-1.33 (m, 2H), 1.55-1.71 (m, 7H), 2.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.52 (brs, 1H), 3.69 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

実施例 78: *cis*-(2,5,7-トリメチル-3H-[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]アミド (化合物 131-III)

化合物 P19 及びピペリジン-4-イルメタノールを用い、実施例 54 と同様にして、化合物 131-III (収率 100%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  490  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05-1.25 (m, 2H), 1.49-1.95 (m, 11H), 2.50 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 3.02 (brt,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.46-3.64 (m, 3H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.66 (brd,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

実施例 79: *cis*-{4-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イルメチル]シクロヘキシル}[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物 131-IV)

化合物 131-III を用い、実施例 56 と同様にして、化合物 131-IV (収率 62%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  476  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20-1.98 (m, 16H), 2.18 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.88 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H),

6.87 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

融点: 81–84 °C (非晶質)

実施例 80: *trans*-4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミド (化合物 132)

化合物 P25 (0.150 g, 0.382 mmol) 及び 1-(2-アミノエチル)モルホリン (0.0760 mL, 0.579 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 132 (0.183 g, 95%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  505  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (dq, J = 2.4, 13.8 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.58 (dq, J = 2.6, 12.5 Hz, 2H), 1.91 (brd, J = 13.0 Hz, 2H), 2.06 (tt, J = 3.5, 11.9 Hz, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.41–2.47 (m, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.83 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.29–3.35 (m, 4H), 3.67–3.70 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.06 (brs, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H).

実施例 81: *trans*-4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド (化合物 133)

化合物 P25 (80.0 mg, 0.204 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 133 (89.0 mg, 92%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (brq, J = 11.4 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 1.66 (brq, J = 13.9 Hz, 2H), 1.78 (brd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.15 (brd, J = 10.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.34–2.48 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 2.83 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.48 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H).

実施例 82: *trans*-4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミド (化合物 134)

化合物 P25 (80.0 mg, 0.204 mmol) 及び 1-(2-アミノエチル)ピロリジン (0.0390 mL, 0.311

mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 134 (91.0 mg, 91%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  489  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (dq,  $J = 3.3, 12.7$  Hz, 2H), 1.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.60 (dq,  $J = 3.3, 13.0$  Hz, 2H), 1.74–1.79 (m, 4H), 1.92 (brd,  $J = 12.1$  Hz, 2H), 2.07 (tt,  $J = 3.5, 11.9$  Hz, 1H), 2.15 (brd,  $J = 10.5$  Hz, 2H), 2.50 (brs, 4H), 2.57 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.85 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.33 (q,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.44 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.07 (brs, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H).

実施例 83: *trans*-4-{[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミノメチル}シクロヘキシル[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物 135)

化合物 132 (0.144 g, 0.285 mmol) を用い、実施例 70 と同様の方法にて、化合物 135 (0.115 g, 82%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  491  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.94–1.23 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.81 (brd,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 2.08 (brd,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 2.40–2.48 (m, 8H), 2.64 (s, 3H), 2.66 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.83 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.49 (brs, 1H), 3.67 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

実施例 84: *trans*-4-[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミド (化合物 136)

化合物 P27 (0.150 g, 0.396 mmol) 及び 1-(2-アミノエチル)モルホリン (0.0780 mL, 0.594 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 136 (0.171 g, 88%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  491  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (dq,  $J = 3.3, 11.4$  Hz, 2H), 1.61 (dq,  $J = 2.9, 12.1$  Hz, 2H), 1.94 (brd,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 2.09 (tt,  $J = 3.7, 11.7$  Hz, 1H), 2.18 (brd,  $J = 13.9$  Hz, 2H), 2.43–2.50 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.34 (q,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.69–3.72 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 6.00 (brs, 1H), 6.48 (q,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

実施例 85 : *trans*-4-[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド (化合物 137)

化合物 P27 (60.0 mg, 0.158 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 137 (70.7 mg, 97%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  461  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (dq,  $J = 3.3, 12.5$  Hz, 2H), 1.65 (dq,  $J = 2.2, 13.2$  Hz, 2H), 1.77 (brd,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 2.14 (brd,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 4H), 2.44 (tt,  $J = 4.6, 11.3$  Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.20 (tt,  $J = 3.7, 11.4$  Hz, 1H), 3.47 (brs, 2H), 3.59 (brs, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.45 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

実施例 86 : *trans*-4-[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミド (化合物 138)

化合物 P27 (60.0 mg, 0.158 mmol) 及び 1-(2-アミノエチル)ピロリジン (0.0300 mL, 0.239 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 138 (41.0 mg, 54%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (dq,  $J = 3.3, 12.8$  Hz, 2H), 1.60 (dq,  $J = 2.9, 12.5$  Hz, 2H), 1.72-1.82 (m, 4H), 1.92 (brd,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 2.07 (tt,  $J = 3.7, 12.1$  Hz, 1H), 2.14 (brd,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.49-2.60 (m, 6H), 2.64 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.33 (q,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.48 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.17 (brs, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

実施例 87 : *trans*-4-[[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミノメチル]シクロヘキシル[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物 139)

化合物 136 (0.120 g, 0.244 mmol) を用い、実施例 70 と同様の方法にて、化合物 139 (78.9 mg, 68%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  477  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.94-1.13 (m, 4H), 1.45 (m, 1H), 1.82 (brd,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 2.08 (brd,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 2.39-2.49 (m, 8H), 2.52 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.67 (t,

$J = 5.9$  Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.50 (brs, 1H), 3.67 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

実施例 88: 4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]ピペリジン (化合物 140)

化合物 105 (1.44 g, 3.11 mmol) のクロロホルム溶液 (12 mL) に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (9.0 mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 12 に調整し、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた結晶にジイソプロピルエーテルを加えて 30 分間攪拌し、結晶をろ取した。減圧乾燥することにより、化合物 140 (0.864 g, 2.38 mmol, 76%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  363  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22-1.26 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.48$  Hz, 3H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 4H), 2.79 (q,  $J = 7.48$  Hz, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.35$  Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.35$  Hz, 2H).

実施例 89: 4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン (化合物 141)

化合物 140 (0.100g, 0.28 mmol) のジクロロエタン溶液に酢酸 (0.48 mL, 0.84 mmol) 及び 1-メチル-4-ピペリドン (0.84 mL, 0.68 mmol) を加えた。20 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.0827 g, 0.39 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで 3 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-エタノールから再結晶することにより、化合物 141 (0.0767 g, 0.17 mmol, 59%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  461  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.48$  Hz, 3H), 1.30-1.46 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 3H), 1.72-1.76 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.26-2.34 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.48$  Hz, 2H), 2.80-2.85 (m, 4H), 3.20 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H).

実施例 90 : {4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 142)

化合物 P33 (0.277 g, 1.30 mmol) のジクロロメタン溶液に、化合物 P7 (0.241 g, 0.86 mmol) 及び酢酸 (0.345 mL, 6.02 mmol) を加えた。15 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.547 g, 2.58 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、ジクロロメタン溶液で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:4) で精製した。得られた固体をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、化合物 142 (0.243 g, 0.51 mmol, 59%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  464  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05-1.25 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.49$  Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.68-1.73 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.78 (q,  $J = 7.49$  Hz, 2H), 2.97-2.99 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H).

実施例 91 : 4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン (化合物 143)

化合物 142 (0.338 g, 0.71 mmol) のクロロホルム溶液 (3.0 mL) に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加え室温で 30 分間攪拌した。減圧濃縮した後、反応混合物を 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 12 に調整した。クロロホルムで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：2 mol/L アンモニア-メタノール溶液=7:1) で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物 143 (43.2 mg, 0.11 mmol, 16%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  364  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12-1.24 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.55$  Hz, 3H), 1.63-1.76 (m, 3H), 2.55 (dd,  $J = 2.57, 12.10$  Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.55$  Hz, 2H), 2.95 (t,  $J = 12.10$  Hz, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.62$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.62$  Hz, 2H).

融点：165-168 °C

実施例 92：1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルメチル{4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}アミン (化合物 144)

化合物 P7 (500 mg, 1.78 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (13 mL) に懸濁させ、0 °C で 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボアルデヒド (455 mg, 2.68 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (755 mg, 3.56 mmol) を加え、0 °C で 3 時間攪拌した。2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1:1~1:0) で精製し、得られた目的化合物をジエチルエーテルから結晶化し、化合物 144 (546 mg, 1.26 mmol, 70.5%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  471  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.47-1.59 (m, 3H), 1.73-1.83 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.97 (brd,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.71 (brs, 1H), 3.94 (s, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

実施例 93：2-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-アミノベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]アセトフェノン (化合物 145)

化合物 P7 (100 mg, 0.36 mmol) を THF (3.0 mL) に溶解し、2-ブロモアセトフェノン (86 mg, 0.43 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.125 mL, 0.72 mmol) を加え加熱還流下で攪拌した。8 時間後、水を加え反応を停止し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:3) で精製した。得られた結晶をエタノールで再結晶し、化合物 145 (69.8 mg, 0.18 mmol, 49%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  399  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.55$  Hz, 2H), 4.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.61 (d,  $J = 8.53$  Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.98-8.01 (m, 2H).

実施例 94：4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フ



フェニルアミノ]メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン (化合物 146)

化合物 143 (100 mg, 0.28 mmol) のジクロロエタン溶液に、酢酸 (0.842 mL, 1.47 mmol) 及び 1-メチル-4-ピペリドン (0.638 mL, 0.53 mmol) を加えた。10 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.134 g, 0.63 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 2 mol/L アンモニア-メタノール溶液 = 7 : 1) で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、化合物 146 (44.2 mg, 0.093 mmol, 44%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27-1.38 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.53$  Hz, 3H), 1.53-1.75 (m, 6H), 1.90-1.98 (m, 3H), 2.13-2.25 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 2.90-2.98 (m, 6H), 5.30 (s, 2H), 6.46 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H).

実施例 95 : 4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]-1-(ピペリジン-4-イルカルボニル)ピペリジン (化合物 147)

#### 工程 1

化合物 140 (0.200 g, 0.55 mmol) を THF-DMF (1 : 4) (5.0 mL) に溶解し、EDC (0.138 g, 0.72 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (89.2 mg, 0.66 mmol) 及び 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (151 mg, 0.66 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) で精製し、4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルカルボニル]ピペリジン (0.311 g, 0.54 mmol, 98%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  575  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (t,  $J = 7.70$  Hz, 3H), 1.27-1.32 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.65-1.73 (m, 5H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.73-2.84 (m, 4H), 2.81 (q,  $J = 7.70$  Hz, 2H), 3.46 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.49 (d,

$J = 8.44$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H).

## 工程 2

工程 1 で得られた 4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルカルボニル]ピペリジン (0.311 g, 0.54 mmol) のクロロホルム溶液 (5.0 mL) に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 12 に調整した後、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた結晶にジイソプロピルエーテルを加え加熱還流下で 1 時間攪拌し、結晶をろ取した。減圧乾燥することにより化合物 147 (0.153 g, 0.32 mmol, 60%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28-1.33 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.48$  Hz, 3H), 1.65-1.73 (m, 6H), 1.65-1.73 (m, 6H), 2.02-2.06 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.57-2.68 (m, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.48$  Hz, 2H), 3.01-3.16 (m, 4H), 3.45 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.49 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H).

実施例 96: 4-[[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル]シクロヘキサノン (化合物 148)

化合物 144 (488 mg, 1.12 mmol) を THF (7.4 mL) に溶解し、5% 塩酸 (3.7 mL) を加え室温で 9 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム=1:19) で精製し、得られた目的化合物をジエチルエーテルから結晶化し、化合物 148 (360 mg, 0.922 mmol, 82.1%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  471  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.97-2.18 (m, 3H), 2.26-2.46 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.05 (brd,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.76 (brs, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

実施例 97: (1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-8-イル) 4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダ

ゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]アミン (化合物 149)

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オンを用い、実施例 92 と同様にして、化合物 149 (収率 69%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  421  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.32–1.58 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.51 (6H, DMSO のピークとオーバーラップ), 2.78 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.84 (s, 4H), 5.23 (s, 2H), 5.48 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

実施例 98: [4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシルメチル]アミン 2 フマル酸塩 (化合物 150)

化合物 148 (110 mg, 0.282 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (2.8 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (0.625 mL, 0.563 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (119 mg, 0.563 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 mol/L アンモニア-メタノール溶液: クロロホルム=1:19) で精製した。得られた化合物を THF に溶解し、フマル酸 (68.7 mg, 0.592 mmol) の THF 溶液を加えて生じた沈殿をろ取し、化合物 150 (137 mg, 0.194 mmol, 68.8%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.82–1.22 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.32–1.88 (m, 8H), 2.23–2.90 (m, 22H), 5.24 (s, 2H), 6.42–6.50 (m, 2H), 6.58 (s, 4H), 6.88–6.95 (m, 3H).

実施例 99: 4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサノン (化合物 151)

化合物 149 を用い、実施例 148 と同様にして、化合物 151 (収率 59%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  377  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.59 (brs, 1H), 3.70 (brs,

1H), 5.34 (s, 2H), 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H).  
 実施例 100: *trans*-4-{[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル}シクロヘキサノール (化合物 152)

水素化リチウムアルミニウム (23.3 mg, 0.616 mmol) を THF (0.6 mL) に懸濁し、0 °C で塩化アルミニウム (41.1 mg, 0.308 mmol) の THF (0.6 mL) 溶液を加え 5 分間攪拌した。その後、化合物 148 (60.0 mg, 0.154 mmol) の THF (1.4 mL) 溶液を加え、0 °C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム=1:49) で精製し、得られた化合物をジエチルエーテルから結晶化し、化合物 152 (シス体: トランス体=15:85, 38.1 mg, 0.0971 mmol, 63.2%) を得た。

APCI-MS: m/z 393 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.02 (dq, J = 12.6, 2.6 Hz, 2×0.85H), 1.25 (m, 2×0.85H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.42-1.78 (m, 8×0.15H), 1.85 (brd, J = 12.6 Hz, 2×0.85H), 2.00 (brd, J = 12.6 Hz, 2×0.85H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 6.6 Hz, 2×0.85H), 2.97 (d, J = 6.1 Hz, 2×0.15H), 3.57 (m, 0.85H), 3.68 (m, 1H), 4.00 (m, 0.15H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

実施例 101: 4-{[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル}テトラヒドロピラン (化合物 153)

化合物 P7 (0.150 g, 0.54 mmol) のジクロロメタン溶液にテトラヒドロピラン-4-カルボアルデヒド (98.2 mg, 0.86 mmol) 及び酢酸 (0.010 mL, 0.17 mmol) を加え 20 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.343 g, 1.62 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製した。得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物 153 (82.8 mg, 0.22 mmol, 41%) を得た。

APCI-MS: m/z 379 [M + H]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.57$  Hz, 3H), 1.28–1.41 (m, 2H), 1.65–1.69 (m, 2H), 1.69–1.76 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.57$  Hz, 2H), 2.97–2.99 (m, 2H), 3.32–3.41 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.95–4.00 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.49 (d,  $J = 8.51$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.51$  Hz, 2H).

実施例 102: 4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(4-テトラヒドロピラニル)ピペリジン (化合物 154)

化合物 143 (0.166 g, 0.44 mmol) のジクロロエタン溶液に酢酸 (0.176 mL, 3.08 mmol) 及びテトラヒドロ-4-ピラノン (0.224 mL, 2.42 mmol) を加え 20 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.345 g, 1.63 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 2 mol/L アンモニア-メタノール溶液=7:1) で精製した。得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物 154 (44.2 mg, 0.093 mmol, 44%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  462  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24–1.33 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.52$  Hz, 3H), 1.53–1.66 (m, 2H), 1.74–1.80 (m, 5H), 2.13–2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.52$  Hz, 2H), 2.97–3.00 (m, 4H), 3.32–3.40 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.99–4.04 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.62$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.62$  Hz, 2H).

実施例 103: 4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]テトラヒドロピラン (化合物 155)

化合物 P7 (0.150 g, 0.54 mmol) のジクロロメタン溶液にテトラヒドロ-4-ピラノン (0.075 mL, 0.81 mmol) 及び酢酸 (0.216 mL, 3.78 mmol) を加え 30 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.343 g, 1.62 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製した。得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物 155 (53.0 mg, 0.15 mmol, 27%)

を得た。

APCI-MS:  $m/z$  365  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.49$  Hz, 3H), 1.41–1.49 (m, 2H), 1.95–1.99 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.49$  Hz, 2H), 3.42–3.46 (m, 4H), 3.92–3.97 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.49 (d,  $J = 8.62$  Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.62$  Hz, 2H).

実施例 104: 4-[4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(1-メチルエチル)ピペリジン (化合物 156)

化合物 143 (0.150 g, 0.40 mmol) のエタノール溶液にアセトン (0.029 mL, 0.40 mmol) 及びテトライソプロポキシチタン (0.149 mL, 0.50 mmol) を加えた。1 時間後、シアン化水素化ホウ素ナトリウム (17 mg, 0.27 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 2 mol/L アンモニア-メタノール溶液=19:1) で精製した。得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物 156 (21.5 mg, 0.051 mmol, 13%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  420  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (d,  $J = 6.61$  Hz, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.53$  Hz, 3H), 1.38–1.45 (m, 2H), 1.53–1.63 (m, 6H), 1.76–1.80 (m, 3H), 2.12–2.20 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 2.93–2.98 (m, 6H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H).

実施例 105: 4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン (化合物 157)

#### 工程 1

化合物 P33 (1.44 g, 6.77 mmol) のジクロロメタン溶液に、化合物 P11 (1.20 g, 4.51 mmol) 及び酢酸 (0.074 mL, 1.35 mmol) を加え 15 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.86 g, 13.5 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で精製し 4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]

ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.60 g, 3.45 mmol, 77%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  464  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.06–1.26 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.63–1.75 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.60–2.71 (m, 2H), 2.97–2.99 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 4.09–4.11 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H).

## 工程 2

工程 1 で得られた 4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.53 g, 3.31 mmol) のクロロホルム溶液 (15 mL) に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (7.0 mL) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 12 に調整し、クロロホルムで 3 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、化合物 157 (1.20 g, 3.3 mmol, 99%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  364  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12–1.24 (m, 2H), 1.60–1.76 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.58–2.62 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.93–2.98 (m, 2H), 3.06–3.11 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.49 (d,  $J = 8.58$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.58$  Hz).

実施例 106: 4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(4-テトラヒドロピラニル)ピペリジン (化合物 158)

化合物 157 (0.250 g, 0.69 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液にテトラヒドロ-4-ピラノン (0.096 mL, 1.04 mmol) を加え 15 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.439 g, 2.07 mmol) を加え室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 2 mol/L アンモニア-メタノール溶液=19:1) で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物 158 (0.166 g, 0.37 mmol, 54%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  448  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24–1.36 (m, 2H), 1.62–1.65 (m, 3H), 1.72–1.76 (m, 4H),

2.08–2.16 (m, 2H), 2.41–2.50 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.95–2.99 (m, 4H), 3.32–3.40 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.99–4.04 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H).

融点: 148–150 °C

実施例 107: 4-[4-(2, 5, 7-トリメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-メチルピペリジン (化合物 159)

#### 工程 1

化合物 P37 (0.50 g, 1.88 mmol) の THF–DMF 溶液 (1 : 1) (6.0 mL) に EDC (0.468 g, 2.44 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.305 g, 2.26 mmol) 及び 1-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩 (0.406 g, 2.26 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで 3 回抽出し、有機層を 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 2 mol/L アンモニア-メタノール = 19 : 1) で精製し、1-メチルピペリジン-4-カルボン酸[4-(2, 5, 7-トリメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミド] (0.596 g, 1.52 mmol, 81%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  392  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.86–2.01 (m, 2H), 2.15–2.21 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.89–2.94 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H).

#### 工程 2

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (77.4 mg, 2.04 mmol) の THF 溶液 (3.0 mL) に 0 °C で三塩化アルミニウム (0.136 g, 1.02 mmol) の THF 溶液 (2.5 mL) を滴下しながら加えた。次に、工程 1 で得られた 1-メチルピペリジン-4-カルボン酸[4-(2, 5, 7-トリメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミド] (1.53 g, 3.31 mmol) の THF 溶液 (3.0 mL) を滴下しながら加えた。0 °C で 15 分間攪拌した後、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮した。得られた結晶をエタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物 159 (44.3 mg,



0.12 mmol, 23%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  378  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26–1.39 (m, 2H), 1.49–1.53 (m, 1H), 1.72–1.94 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.84–2.88 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.49 (d,  $J = 8.34$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.34$  Hz, 2H).

実施例 108: 4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン (化合物 160)

化合物 157 (0.250 g, 0.69 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液に、1-メチル-4-ピペリドン (0.128 mL, 1.04 mmol) を加え 20 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.439 g, 2.07 mmol) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 2 mol/L アンモニア-メタノール溶液=19:1) で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物 160 (0.139 g, 0.30 mmol, 44%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  461  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22–1.37 (m, 2H), 1.55–1.68 (m, 4H), 1.74–1.79 (m, 8H), 1.88–1.96 (m, 2H), 2.13–2.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.90–2.96 (m, 6H), 3.72 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.51$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.51$  Hz, 2H).

融点: 118–120 °C

実施例 109: 4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(1-メチルエチル)ピペリジン (化合物 161)

化合物 157 (0.350 g, 0.97 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液にアセトン (0.106 mL, 1.46 mmol) を加え 20 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.616 g, 2.91 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: 2 mol/L アンモニア-メタノール溶液=19:1) で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶す

ることにより化合物 161 (0.205 g, 0.51mmol, 52%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  406  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.03 (d,  $J = 6.60$  Hz, 6H), 1.28–1.33 (m, 2H), 1.51–1.56 (m, 1H), 1.74–1.78 (m, 2H), 2.07–2.14 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.66–2.73 (m, 1H), 2.87–2.91 (m, 2H), 2.95–2.99 (m, 2H), 3.71–3.72 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.53$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.53$  Hz, 2H).

融点: 134–136 °C

実施例 110: *trans*-4-{4-[2-(フラン-2-イル)-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル]フェニルアミノ}シクロヘキサンカルボン酸(2-モルホリノエチル)アミド (化合物 162)

化合物 P29 (75.0 mg, 0.158 mmol) 及び 1-(2-アミノエチル)モルホリン (0.032 mL, 0.244 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 162 (83.6 mg, 95%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  557  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (dq,  $J = 2.4, 14.0$  Hz, 2H), 1.58 (dq,  $J = 2.6, 15.3$  Hz, 2H), 1.91 (brd,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 2.06 (tt,  $J = 3.5, 12.0$  Hz, 1H), 2.14 (brd,  $J = 11.9, 2H$ ), 2.42–2.48 (m, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.33 (q,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.67–3.81 (m, 4H), 5.63 (s, 2H), 6.02 (brs, 1H), 6.43 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.51 (dd,  $J = 1.7, 3.5$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H).

実施例 111: *trans*-4-{4-[2-(フラン-2-イル)-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル]フェニルアミノ}シクロヘキサンカルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド (化合物 163)

化合物 P29 (75.0 mg, 0.158 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 163 (83.2 mg, 100%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  527  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (brq,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 1.65 (brq,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.76 (brd,  $J = 10.9$  Hz, 2H), 2.14 (brd,  $J = 10.7$  Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.36–2.43 (m, 5H), 3.19 (m, 1H), 3.48 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.50 (dd,  $J = 1.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.95 (d,

$J = 3.1$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H).

実施例 112: 4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 164)

化合物 P33 (0.810 g, 3.80 mmol) のジクロロメタン溶液に、化合物 P35 (0.809 g, 3.04 mmol) を加え 15 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.93 g, 9.12 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で精製し、化合物 164 (1.44 g, 3.04 mmol, 100%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  464  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12-1.16 (m, 2H), 1.33 (t,  $J = 7.49$  Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.66-1.73 (m, 3H), 2.62-2.71 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.87 (q,  $J = 7.49$  Hz, 2H), 2.96-2.98 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 5.14$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 5.14$  Hz, 1H).

実施例 113: 4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチルピペリジン (化合物 165)

化合物 164 (1.44 g, 3.04 mmol) のクロロホルム溶液 (15 mL) に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (7.0 mL) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 12 に調整し、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮し、化合物 165 (1.03 g, 2.84 mmol, 93%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  364  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12-1.23 (m, 2H), 1.33 (t,  $J = 7.57$  Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 4H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.86 (q,  $J = 7.57$  Hz, 2H), 2.95-2.97 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H), 6.97-7.00 (m, 3H), 8.20 (d,  $J = 4.95$  Hz, 1H).

実施例 114: 4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン (化合物 166)

化合物 165 (0.250 g, 0.69 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (3.5 mL) に、1-メチル-4-ピペリドン (0.128 mL, 1.04 mmol) を加え 20 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ

素ナトリウム (0.439 g, 2.07 mmol) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 2 mol/L アンモニア-メタノール溶液 = 19 : 1) で精製し、得られた結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物 166 (0.172 g, 0.37 mmol, 54%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  461  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25-1.29 (m, 2H), 1.33 (t,  $J = 7.60$  Hz, 3H), 1.57-1.62 (m, 3H), 1.73-1.77 (m, 4H), 2.12-2.20 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.86 (q,  $J = 7.60$  Hz, 2H), 2.87-2.98 (m, 6H), 3.69-3.73 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 4.86$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.86$  Hz, 1H).

実施例 115: {5-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*d*]ピリジン-3-イルメチル)ピリミジン-2-イル}フェニルアミン 塩酸塩 (化合物 167)

#### 工程 1

市販のエチル 4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート (5.00 g, 21.5 mmol) をエタノール (72 mL) 及び水 (14 mL) に溶解し、亜鉛粉末 (14.0 g, 214 mmol) を加えた。次いで、酢酸 (2.95 mL, 51.5 mmol) を 3 回に分けて加え、室温にて 2 時間攪拌した。不溶物をろ別した後に、ろ液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、有機層と水層を分離した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 20) にて精製することにより、エチル 2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート (1.54 g, 36%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  199  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.41 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 9.02 (s, 2H).

#### 工程 2

工程 1 で得られたエチル 2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート (0.800 g, 4.03 mmol) を塩化メチレン (40 mL) に溶解し、*m*-クロロ過安息香酸 (1.61 g, 6.06 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンにて希釈した後、飽和重曹水及び

水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。次に残渣をジオキサン (20 mL) に溶解し、アニリン (0.730 mL, 8.01 mmol) を加え、90 °C にて 6 時間攪拌した。反応混合物に (+)-酒石酸ナトリウムカリウム水溶液及び酢酸エチルを加えて希釈した後、水及び飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) にて精製することによりエチル 2-(フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシラート (0.871 g, 89%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  244  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.37 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.12 (tt,  $J = 1.2, 7.4$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 1.2, 7.4$  Hz, 2H), 7.63 (dt,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 2H), 7.72 (brs, 1H), 8.97 (s, 2H).

### 工程 3

工程 2 で得られたエチル 2-(フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシラート (0.590 g, 2.42 mmol) をトルエン (25 mL) に溶解し、-78 °C に冷却した後、1 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 (7.30 mL, 7.30 mmol) を加えて -78 °C にて 3 時間攪拌した。酢酸エチルを加えて室温にて激しく攪拌した後、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製することにより、5-ヒドロキシメチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン (386 mg, 79%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  202  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.39 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 5.18 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.92 (brt,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.27 (brt,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.7 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.59 (s, 2H).

### 工程 4

工程 3 で得られた 5-ヒドロキシメチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン (280 mg, 1.39 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、イミダゾール (190 mg, 2.76 mmol) 及び *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (420 mg, 2.79 mmol) を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘ

キサン=1 : 10) にて精製することにより、5-(*tert*-ブチルジメチルシロキシメチル)-2-(フェニルアミノ)ピリミジン (423 mg, 82%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  316  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.12 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 4.63 (s, 2H), 7.05 (brt,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.35 (brt,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.41 (brs, 1H), 7.62 (brd,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 8.39 (s, 2H).

#### 工程 5

工程 4 で得られた 5-(*tert*-ブチルジメチルシロキシメチル)-2-(フェニルアミノ)ピリミジン (370 mg, 1.17 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (770 mg, 3.52 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (215 mg, 1.76 mmol) を加え、70 °C にて 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈した後、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン=1 : 6) にて精製することにより [5-(*tert*-ブチルジメチルシロキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (564 mg, 定量的収率) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  416  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 7.21 (dd,  $J = 1.4, 8.8$  Hz, 2H), 7.26 (brt,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.37 (brt,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 8.61 (s, 2H).

#### 工程 6

工程 5 で得られた [5-(*tert*-ブチルジメチルシロキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (560 mg, 1.34 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、1.0 mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリド-THF 溶液 (4.02 mL, 4.02 mmol) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン=3 : 1) にて精製することにより (5-ヒドロキシメチルピリミジン-2-イル)フェニルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (336 mg, 83%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  302  $[M + H]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.47 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 7.23 (brd,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.29 (brt,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.39 (brt,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.61 (s, 2H).

#### 工程 7

工程 6 で得られた(5-ヒドロキシメチルピリミジン-2-イル)フェニルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (286 mg, 0.949 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、0 °C にてトリエチルアミン (0.265 mL, 1.90 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (0.147 mL, 1.90 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、メタノールを加えて過剰の試薬を分解し、クロロホルムにて希釈した後、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。次に、得られた残渣を DMF (10 mL) に溶解し、2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン (234 mg, 1.34 mmol) 及び水酸化リチウム・1 水和物 (56.0 mg, 1.34 mmol) を加え、60 °C にて 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈した後、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:1) にて精製することにより[5-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (412 mg, 81%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  459  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (t,  $J = 7.52$  Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.56 (s, 3H), 2.59 (s, 6H), 2.85 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J = 2.0, 7.0$  Hz, 2H), 7.27 (tt,  $J = 1.3, 7.3$  Hz, 1H), 7.36 (tt,  $J = 1.7, 7.7$  Hz, 2H), 8.59 (s, 2H).

#### 工程 8

工程 7 で得られた[5-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (310 mg, 0.676 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4 mL) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルから結晶化させることにより化合物 167 (255 mg, 96%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  359  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.32 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H),

7.35 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.59 (s, 2H), 9.77 (brs, 1H).

融点: 146-150 °C

実施例 116: *cis*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 168)

化合物 P17 (0.500 g, 1.51 mmol) をクロロホルム (15 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (0.377 mL, 6.06 mmol) を加え室温にて一晩攪拌した後、減圧濃縮した。次いで残渣を DMF (5 mL) に溶解し、化合物 P11 (0.476 g, 2.95 mmol) 及び 55% 水素化ナトリウム (0.129 g, 2.96 mmol) の DMF 溶液 (10 mL) に 0 °C にて滴下し、室温にて 5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えしばらく攪拌した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 5 : 1) にて精製することにより化合物 168 (0.636 g, 43%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  421  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.58-2.97 (m, 8H), 2.45 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

実施例 117: *trans*-4-[4-(2,5,7-トリメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 169)

化合物 P20 (1.07 g, 3.23 mmol) を用い、実施例 116 と同様の方法にて化合物 169 (0.670 g, 49%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  421  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (dq, J = 3.3, 13.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.52 (dq, J = 3.0, 13.2 Hz, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.23 (tt, J = 3.6, 12.2 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.57 (s, 6H), 3.16 (brt, J = 10.1 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

実施例 118: *trans*-4-[4-(2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 170)

化合物 P23 (1.43 g, 4.15 mmol) をクロロホルム (40 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (1.30 mL, 20.9 mol) を加え室温にて一晩攪拌した後、減圧濃縮した。次いで残渣を DMF (15 mL)



に溶解し、化合物 P13 (1.20 g, 7.44 mmol) 及び 55% 水素化ナトリウム (0.325 g, 7.45 mmol) の DMF 溶液 (30 mL) に 0 °C にて滴下し、その後室温にて 5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えしばらく攪拌した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=4：1) にて精製することにより化合物 170 (0.340 g, 20%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  421  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (dq,  $J = 3.3, 13.2$  Hz, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.53 (dq,  $J = 3.1, 13.5$  Hz, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.23 (tt,  $J = 3.6, 12.1$  Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.17 (tt,  $J = 3.8, 11.1$  Hz, 1H), 4.11 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H).

実施例 119: *trans*-4-[4-(2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 171)

化合物 P23 (2.00 g, 5.80 mmol) 及び化合物 P14 (1.12 g, 6.95 mmol) を用い、実施例 118 と同様の方法にて化合物 171 (0.370 g, 16%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  407  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (dq,  $J = 3.0, 13.0$  Hz, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.54 (dq,  $J = 3.1, 13.0$  Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.26 (tt,  $J = 3.6, 12.1$  Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.19 (tt,  $J = 3.6, 11.0$  Hz, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H).

実施例 120: *trans*-4-[4-[2-(フラン-2-イル)-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル]フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 172)

化合物 P23 (0.509 g, 1.48 mmol) 及び化合物 P15 (0.410 g, 1.92 mmol) を用い、実施例 118 と同様の方法にて化合物 172 (0.218 g, 31%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  473  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06-1.20 (m, 5H), 1.38 (brq, 12.7 Hz, 2H), 1.89 (m, 4H), 2.23 (brt,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 4.03 (q,  $J = 7.1$

Hz, 2H), 5.37 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 6.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.71 (dd,  $J = 1.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H).

実施例 121: *trans*-4-[4-(5-クロロ-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(4-メチルピペラジン-1-イル)アミド (化合物 173)

化合物 P39 (70.0 mg, 0.170 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて化合物 173 (75.0 mg, 89%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  495  $[M + H]^+$ , 497  $[M+2H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (dq,  $J = 3.3, 11.7$  Hz, 2H), 1.69 (dq,  $J = 3.3, 12.4$  Hz, 2H), 1.81 (brd,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 2.12 (brd,  $J = 13.9$  Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.51 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.23 (brtt, 3.6, 11.4 Hz, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.63 (m 2H), 5.27 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.03 (s, 1H).

実施例 122: *trans*-4-[4-(5-クロロ-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(2-モルホリノエチル)アミド (化合物 174)

化合物 P39 (0.150 g, 0.363 mmol) 及び 4-(2-アミノエチル)モルホリン (0.0715 mL, 0.545 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 174 (0.157 g, 82%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  525  $[M + H]^+$ , 527  $[M+2H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (dq,  $J = 3.7, 13.2$  Hz, 2H), 1.61 (dq,  $J = 3.7, 12.5$  Hz, 2H), 1.95 (brd,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 2.10 (tt,  $J = 3.7, 12.1$  Hz, 1H), 2.18 (brd,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 2.43-2.50 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.35 (q,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.51 (brs, 1H), 3.71 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 6.03 (brt,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.03 (s, 1H).

実施例 123: *trans*-4-[4-(5-クロロ-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミド (化合物 175)

化合物 P38 (70.0 mg, 0.170 mmol) 及び 1-(2-アミノエチル)ピロリジン (0.0319 mL, 0.254 mmol) を用い、実施例 69 と同様の方法にて、化合物 175 (78.4 mg, 91%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  509  $[M + H]^+$ , 511  $[M+2+H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (dq,  $J = 2.9, 11.7$  Hz, 2H), 1.61 (dq,  $J = 2.9, 12.5$  Hz, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.93 (brd,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 2.08 (tt,  $J = 3.3, 11.7$  Hz, 1H), 2.16 (brd,  $J = 13.9$  Hz, 2H), 2.46–2.59 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.34 (q,  $J = 5.50$  Hz, 2H), 3.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.14 (brt,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.02 (s, 1H).

実施例 124: *trans*-4-{4-[5-クロロ-2,7-ジメチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-3-イルメチル]フェニルアミノ}シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (化合物 176)

化合物 P20 (0.650 g, 1.97 mmol) 及び化合物 P38 (0.535 g, 2.95 mmol) を用い、実施例 116 と同様の方法にて化合物 176 (0.373 g, 43%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  441  $[M + H]^+$ , 443  $[M+2+H]^+$

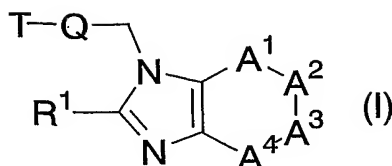
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (dq,  $J = 3.6, 11.4$  Hz, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.54 (dq,  $J = 3.6, 12.6$  Hz, 2H), 2.09 (brd,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 2.15 (brd,  $J = 13.9$  Hz, 2H), 2.26 (tt,  $J = 3.6, 12.4$  Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.19 (tt,  $J = 4.0, 11.4$  Hz, 1H), 3.51 (brs, 1H), 4.11 (q,  $J = 7.10$  Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.02 (s, 1H).

#### 産業上の利用可能性

本発明により、二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤等が提供される。

## 請求の範囲

## 1. 式 (I)



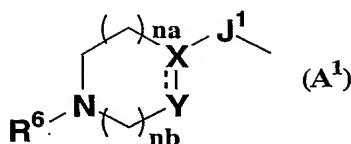
〔式中、 $R^1$  は水素原子、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、

$A^1-A^2-A^3-A^4$  は  $CR^2=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一または異なって、それぞれ前記  $R^1$  と同義である）、 $N=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-N=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-CR^4=N$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）、 $N=CR^3-N=CR^5$ （式中、 $R^3$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=N$ （式中、 $R^2$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）または  $N=CR^3-CR^4=N$ （式中、 $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）を表し、

$Q$  は置換もしくは非置換のフェニレン、置換もしくは非置換のナフチレン、置換もしくは非置換のヘテロアリレンまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の 1 つの水素原子を除いてできる 2 価基を表し、

$T$  は (1) ホルミル、(2) 置換もしくは非置換の低級アルキル、(3) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、(4) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、(5) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、(6) 置換もしくは非置換のアリール、(7) 置換もしくは非置換のアラルキル、(8) 置換もしくは非置換のアロイル、(9) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）、(10) 置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、

(11) 式 (A')



[式中、na は0～3 の整数を表し、

nb は1～4 の整数を表し、

J<sup>1</sup>は単結合またはカルボニルを表し、

X—Y はCR<sup>7</sup>—CH<sub>2</sub> (式中、R<sup>7</sup>は水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ホルミル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級シクロアルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルアミノを表す) またはC=CHを表し、

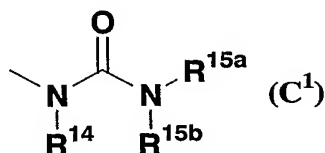
R<sup>6</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表す]、

(12) —NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> [式中、R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)または置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル(該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない)を表すか、またはR<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、

(13) —OR<sup>12</sup> [式中、R<sup>12</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環

基（テトラゾリルを除く）、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル（該芳香族複素環オキシカルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル（該芳香族複素環スルホニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）または $-C(=O)NR^{13a}R^{13b}$ （式中、 $R^{13a}$ 及び $R^{13b}$ はそれぞれ前記 $R^{11a}$ 及び $R^{11b}$ と同義である）を表す]、

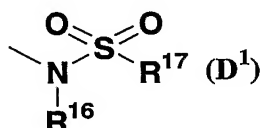
(14) 式 (C<sup>1</sup>)



（式中、 $R^{14}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

$R^{15a}$ 及び $R^{15b}$ はそれぞれ前記 $R^{11a}$ 及び $R^{11b}$ と同義である）、

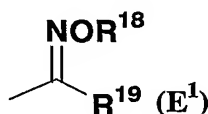
(15) 式 (D<sup>1</sup>)



（式中、 $R^{16}$ は前記 $R^{14}$ と同義であり、

$R^{17}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す）、

(16) 式 (E<sup>1</sup>)

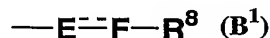


〔式中、 $R^{18}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、 $R^{19}$ は前記 $R^{17}$ と同義である〕、

(17)  $-C(=X^1)-OR^{20}$  [式中、 $X^1$  は酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^{20}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す。但し、 $X^1$  が酸素原子を表す場合は、 $R^{20}$  は水素原子ではない、]

(18)  $-C(=X^2)-NR^{21a}R^{21b}$  (式中、 $X^2$  は前記  $X^1$  と同義であり、 $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  はそれぞれ前記  $R^{11a}$  及び  $R^{11b}$  と同義である)、または

(19) 式 (B<sup>1</sup>)

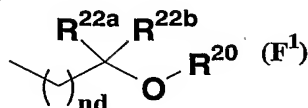


[式中、 $E \equiv F$  は  $CR^9=CR^{10}$  [式中、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す] または  $C \equiv C$  を表し、

$R^8$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）または  $-C(R^{A1})(R^{A2})NR^{B1}R^{B2}$  [式中、 $R^{A1}$  及び  $R^{A2}$  は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{A1}$  及び  $R^{A2}$  が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、または  $R^{A1}$  及び  $R^{A2}$  が一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^{B1}$  及び  $R^{B2}$  はそれ

それ前記  $R^{11a}$  及び  $R^{11b}$  と同義である] を表す} を表す] で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

2. T が式 (F<sup>1</sup>)

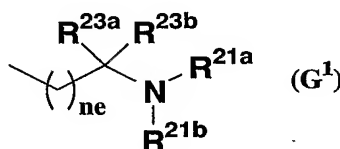


[式中、nd は 0～3 の整数を表し、

$R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、または  $R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  が一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表し、

$R^{20}$  は前記と同義である。但し、 $R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  が一緒にあって酸素原子を表す場合は、 $R^{20}$  は水素原子ではない] である請求の範囲 1 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

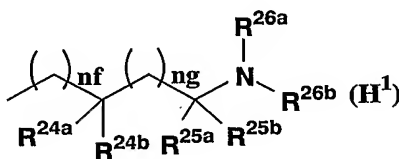
3. T が式 (G<sup>1</sup>)



(式中、ne は 0～3 の整数を表し、

$R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{23a}$  及び  $R^{23b}$  はそれぞれ前記  $R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  と同義である) である請求の範囲 1 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

4.  $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 (H<sup>1</sup>)



[式中、nf は 0～5 の整数を表し、

ng は 0～3 の整数を表し、

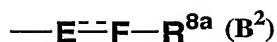


$R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、または  $R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  が一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表し、

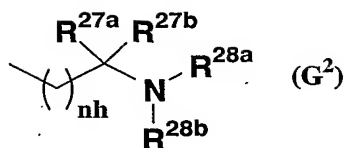
$R^{25a}$  及び  $R^{25b}$  は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{25a}$  及び  $R^{25b}$  が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、 $R^{25a}$  及び  $R^{25b}$  が一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表すか、または  $R^{25a}$  もしくは  $R^{25b}$  が  $R^{26a}$  もしくは  $R^{26b}$ 、ならびにそれぞれが隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  は同一または異なって、水素原子、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成するか、または  $R^{26a}$  もしくは  $R^{26b}$  が  $R^{25a}$  もしくは  $R^{25b}$ 、ならびにそれぞれが隣接する窒素原子及び炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する] である請求の範囲 3 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

#### 5. T が式 (B<sup>2</sup>)

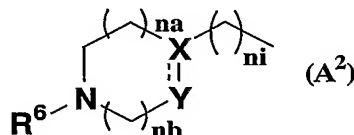


[式中、E---F は前記と同義であり、 $R^{8a}$  は式 (G<sup>2</sup>)



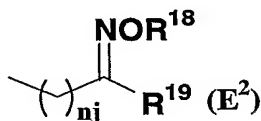
(式中、nh、R<sup>27a</sup>、R<sup>27b</sup>、R<sup>28a</sup> 及び R<sup>28b</sup> は、それぞれ前記 nd、R<sup>A1</sup>、R<sup>A2</sup>、R<sup>B1</sup> 及び R<sup>B2</sup> と同義である) を表す] である請求の範囲 1 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

6. T が式 (A<sup>2</sup>)



(式中、ni は 0~2 の整数を表し、na、nb、X—Y 及び R<sup>6</sup> はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 1 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

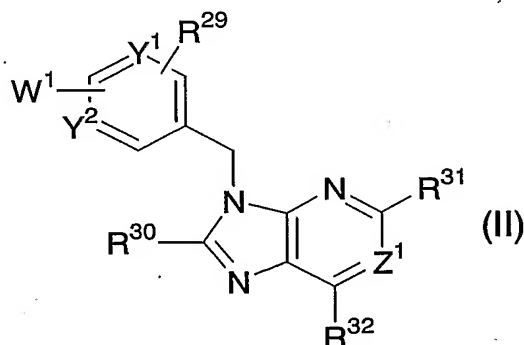
7. T が式 (E<sup>2</sup>)



(式中、nj は 0~3 の整数を表し、R<sup>18</sup> 及び R<sup>19</sup> はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 1 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

8. 請求の範囲 1~7 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体拮抗剤。

9. 式 (II)



{式中、Y<sup>1</sup> 及び Y<sup>2</sup> は同一または異なって CH または窒素原子を表し、W<sup>1</sup> は前記 T と同義であり、

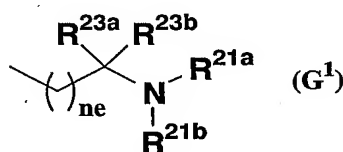
Z<sup>1</sup> は窒素原子または CR<sup>33</sup> [式中、R<sup>33</sup> は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換

もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す] を表し、

$R^{29}$  は水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

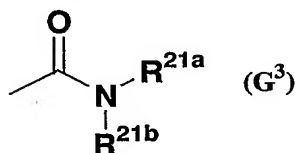
$R^{30}$ 、 $R^{31}$  及び  $R^{32}$  は同一または異なって水素原子、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す} で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

10.  $W^1$  が式 ( $G^1$ )



(式中、ne、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{23a}$  及び  $R^{23b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

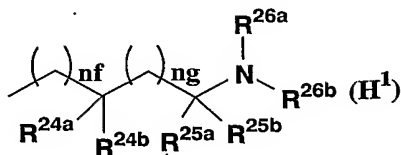
11.  $W^1$  が式 ( $G^3$ )



(式中、 $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症

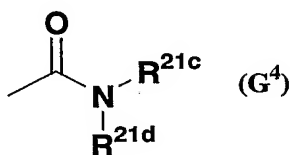
疾患の予防及び／または治療剤。

12.  $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 (H<sup>1</sup>)



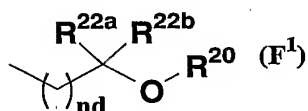
(式中、nf、ng、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 10 または 11 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

13.  $W^1$  が式 (G<sup>4</sup>)



(式中、 $R^{21c}$  及び  $R^{21d}$  は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、または  $R^{21c}$  及び  $R^{21d}$  が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

14.  $W^1$  が式 (F<sup>1</sup>)



(式中、nd、 $R^{20}$ 、 $R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

15.  $W^1$  が式 (B<sup>2</sup>)



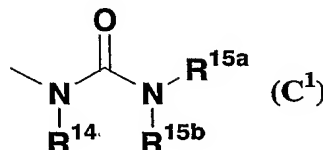
(式中、 $E-F$  及び  $R^{8a}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

16.  $W^1$  が  $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  及び  $R^{11b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

17.  $W^1$  が  $-NHR^{11a}$  (式中、 $R^{11a}$  は前記と同義である) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

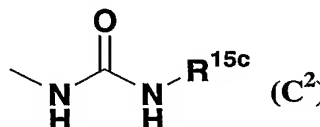
18.  $W^1$ が $-NHR^{11c}$  [式中、 $R^{11c}$ は置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）を表す] である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

19.  $W^1$ が式 (C<sup>1</sup>)



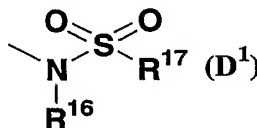
(式中、 $R^{14}$ 、 $R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

20.  $W^1$ が式 (C<sup>2</sup>)



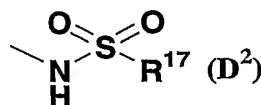
(式中、 $R^{15c}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

21.  $W^1$ が式 (D<sup>1</sup>)



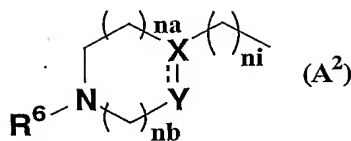
(式中、 $R^{16}$  及び  $R^{17}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

22.  $W^1$ が式 (D<sup>2</sup>)



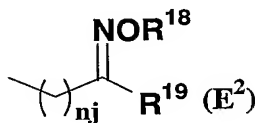
(式中、 $R^{17}$ は前記と同義である) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

23. W<sup>1</sup>が式 (A<sup>2</sup>)



(式中、na、nb、ni、X—Y 及び R<sup>6</sup> はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

24. W<sup>1</sup>が式 (E<sup>2</sup>)



(式中、nj、R<sup>18</sup> 及び R<sup>19</sup> はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 9 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

25. R<sup>29</sup> が水素原子である請求の範囲 9～24 のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

26. R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup> 及び R<sup>32</sup> が同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲 9～25 のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

27. Z<sup>1</sup> が CR<sup>33</sup> (式中、R<sup>33</sup> は前記と同義である) である請求の範囲 9～26 のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

28. Z<sup>1</sup> が CH である請求の範囲 9～26 のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

29. Y<sup>1</sup> 及び Y<sup>2</sup> が CH である請求の範囲 9～28 のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

30. Y<sup>1</sup> 及び Y<sup>2</sup> が窒素原子である請求の範囲 9～28 のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

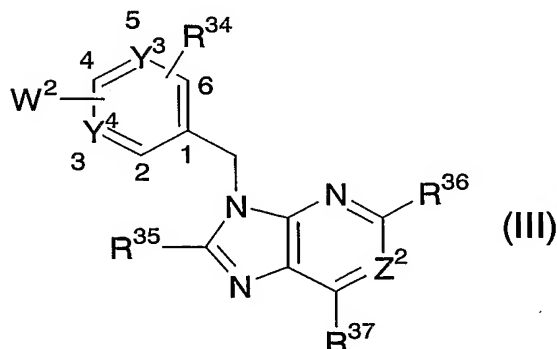
31. R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup> 及び R<sup>32</sup> が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲 9～30 のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

32. R<sup>30</sup> 及び R<sup>32</sup> が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルであり、R<sup>31</sup> がハロゲンである請求の範囲 9～30 のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及

び／または治療剤。

33. 請求の範囲 9～32 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体拮抗剤。

34. 式 (III)



{式中、Y<sup>3</sup>及びY<sup>4</sup>はそれぞれ前記Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>と同義であり、

W<sup>2</sup>はベンゼン環の3位、4位または5位に結合し、(1)ホルミル、

(2) 低級アルキルまたは以下の置換基群Aより選ばれる同一のまたは異なる1～3の置換基で置換された低級アルキル〔置換基群A：ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、トリフルオロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アリール置換低級アルカノイル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）〕、

(3) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、

(4) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、

(5) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、

(6) 置換もしくは非置換のアリール、

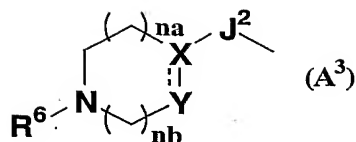
(7) 置換もしくは非置換のアラルキル、

(8) 置換もしくは非置換のアロイル、

(9) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）、

(10) 置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、

(11) 式 (A<sup>3</sup>)

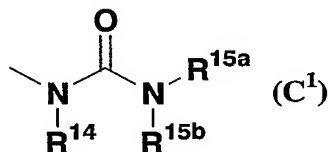


[式中、na、nb、R<sup>6</sup>及びX—Yはそれぞれ前記と同義であり、J<sup>2</sup>は単結合、カルボニル、  
-CH<sub>2</sub>-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-を表す]、

(12) -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> (式中、R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

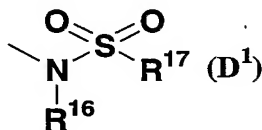
(13) -OR<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>は前記と同義である)、

(14) 式 (C<sup>1</sup>)



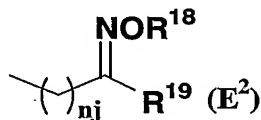
(式中、R<sup>14</sup>、R<sup>15a</sup>及びR<sup>15b</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

(15) 式 (D<sup>1</sup>)



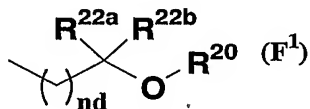
(式中、R<sup>16</sup>及びR<sup>17</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

(16) 式 (E<sup>2</sup>)



(式中、nj、R<sup>18</sup>及びR<sup>19</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

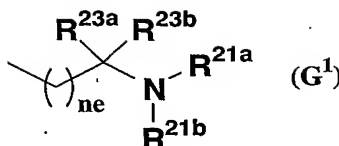
(17) 式 (F<sup>1</sup>)



(式中、nd、R<sup>20</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

(18) 式 (G<sup>1</sup>)





(式中、ne、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{23a}$  及び  $R^{23b}$  はそれぞれと同義である)、または

(19) 式 ( $B^1$ )



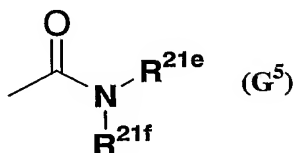
(式中、E—F 及び  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) を表し、

$R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$  及び  $Z^2$  は、それぞれ前記  $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$  及び  $Z^1$  と同義である。

但し、(i)  $Z^2$  が窒素原子であり、 $R^{35}$  が水素原子または低級アルキルであり、 $R^{36}$  及び  $R^{37}$  がそれぞれ水素原子、低級アルキルまたは脂環式複素環基であり、 $R^{34}$  が低級アルコキシまたはハロゲン置換低級アルコキシである場合、 $W^2$  は  $\text{—OR}^{12a}$  (式中、 $R^{12a}$  は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキルまたは低級シクロアルキルを表す) ではなく、

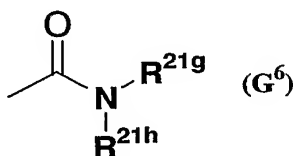
(ii)  $Z^2$  が窒素原子または CH であり、 $R^{35}$  が水素原子であり、 $R^{36}$  及び  $R^{37}$  の一方が水素原子であり、もう一方が水素原子、低級アルキルまたはアリールであり、 $R^{34}$  が水素原子またはアミノである場合、 $W^2$  はアミノ及びヒドロキシではなく、

(iii)  $Z^2$  が窒素原子であり、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$  及び  $R^{37}$  が水素原子であり、 $R^{34}$  が水素原子、ハロゲン、低級アルコキシまたは置換もしくは非置換の低級アルキルである場合、 $W^2$  は式 ( $G^5$ )



[式中、 $R^{21e}$  及び  $R^{21f}$  は同一または異なって低級アルキル、(置換もしくは非置換の低級シクロアルキル) 置換低級アルキル、低級シクロアルキルまたは低級アルキル置換低級シクロアルキルを表す] ではなく、

(iv)  $Z^2$  が  $\text{CR}^{33a}$  (式中、 $R^{33a}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) である場合、 $W^2$  は式 ( $G^6$ )



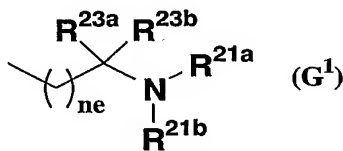
[式中、 $R^{21g}$  及び  $R^{21h}$  は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級シクロアルキル、下記の置換基群 B から選ばれる 1 から 3 の置換基によって置換された低級シクロアルキル（置換基群 B：ハロゲン、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ）、アリール、前記置換基群 B から選ばれる 1 から 3 の置換基によって置換されたアリール、アラルキルまたは前記置換基群 B から選ばれる 1 から 3 の置換基によって置換されたアラルキルを表す] ではない} で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

35.  $W^2$  が式 ( $B^2$ )



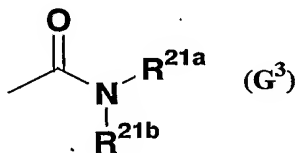
(式中、 $E=F$  及び  $R^{8a}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 34 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

36.  $W^2$  が式 ( $G^1$ )



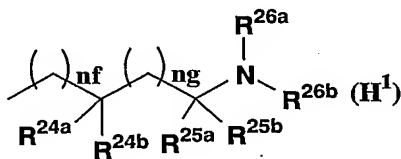
(式中、ne、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{23a}$  及び  $R^{23b}$  はそれぞれと同義である) である請求の範囲 34 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

37.  $W^2$  が式 ( $G^3$ )



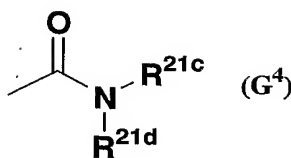
(式中、 $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 34 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

38.  $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 ( $H^1$ )



(式中、nf、ng、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 36 または 37 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

39.  $W^2$ が式 ( $G^4$ )



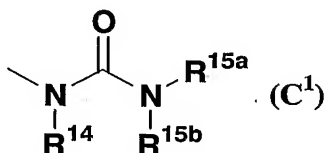
(式中、 $R^{21c}$  及び  $R^{21d}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 34 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

40.  $W^2$ が式  $\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  及び  $R^{11b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 34 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

41.  $W^2$ が式  $\text{NHR}^{11a}$  (式中、 $R^{11a}$  は前記と同義である) である請求の範囲 34 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

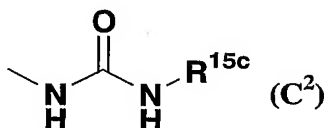
42.  $W^2$ が式  $\text{NHR}^{11c}$  (式中、 $R^{11c}$  は前記と同義である) である請求の範囲 34 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

43.  $W^2$ が式 ( $C^1$ )



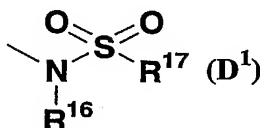
(式中、 $R^{14}$ 、 $R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 34 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

44.  $W^2$ が式 ( $C^2$ )



(式中、 $R^{15c}$  は前記と同義である) である請求の範囲 34 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

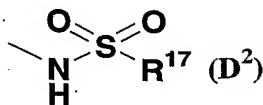
45.  $W^2$ が式 ( $D^1$ )



(式中、 $R^{16}$  及び  $R^{17}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 34 記載の二環性複素環

化合物またはその薬理学的に許容される塩。

46.  $W^2$ が式 (D<sup>2</sup>)



(式中、 $R^{17}$ は前記と同義である)である請求の範囲 34 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

47.  $W^2$ が $-NHR^{11d}$  (式中、 $R^{11d}$ は置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニルを表す)である請求の範囲 34 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

48.  $R^{34}$ が水素原子である請求の範囲 34~47 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

49.  $R^{35}$ 、 $R^{36}$  及び  $R^{37}$  が同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲 34~48 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

50.  $Z^2$ が $CR^{33}$  (式中、 $R^{33}$ は前記と同義である)である請求の範囲 34~49 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

51.  $Z^2$ が $CH$ である請求の範囲 34~49 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

52.  $Y^3$  及び  $Y^4$  が $CH$ である請求の範囲 34~51 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

53.  $Y^3$  及び  $Y^4$  が窒素原子である請求の範囲 34~51 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

54.  $R^{35}$ 、 $R^{36}$  及び  $R^{37}$  が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲 34~53 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

55.  $R^{35}$  及び  $R^{37}$  が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルであり、 $R^{36}$ がハロゲンである請求の範囲 34~53 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

56. 請求の範囲 34~55 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

57. 請求の範囲 34～55 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体拮抗剤。
58. 請求の範囲 34～55 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。
59. 請求の範囲 1～7 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤。
60. 請求の範囲 9～32 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤。
61. 請求の範囲 34～55 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤。
62. 請求の範囲 1～7 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、好中球性炎症疾患の予防及び／または治療方法。
63. 請求の範囲 1～7 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療方法。
64. 請求の範囲 9～32 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、好中球性炎症疾患の予防及び／または治療方法。
65. 請求の範囲 9～32 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療方法。
66. 請求の範囲 34～55 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、好中球性炎症疾患の予防及び／または治療方法。
67. 請求の範囲 34～55 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療方法。
68. 好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、請求の範囲 1～7 のいず

れかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

69. GPR4 受容体拮抗剤の製造のための、請求の範囲 1～7 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

70. GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、請求の範囲 1～7 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

71. 好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、請求の範囲 9～33 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

72. GPR4 受容体拮抗剤の製造のための、請求の範囲 9～33 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

73. GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、請求の範囲 9～33 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

74. 好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、請求の範囲 34～55 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

75. GPR4 受容体拮抗剤の製造のための、請求の範囲 34～55 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

76. GPR4 受容体の機能亢進に由来する疾患の予防及び／または治療剤の製造のための、請求の範囲 34～55 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

図 1

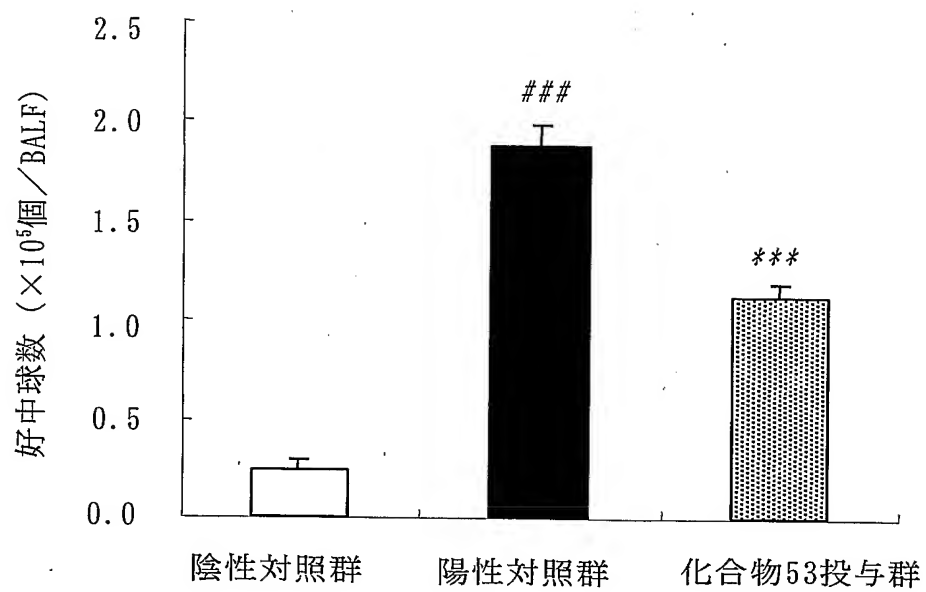


図 2

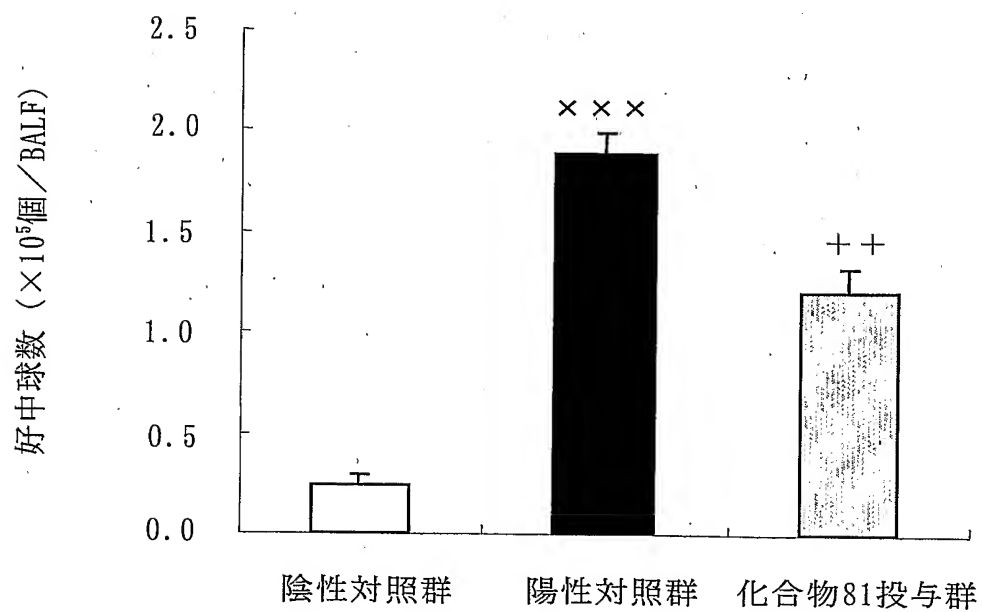


図 3

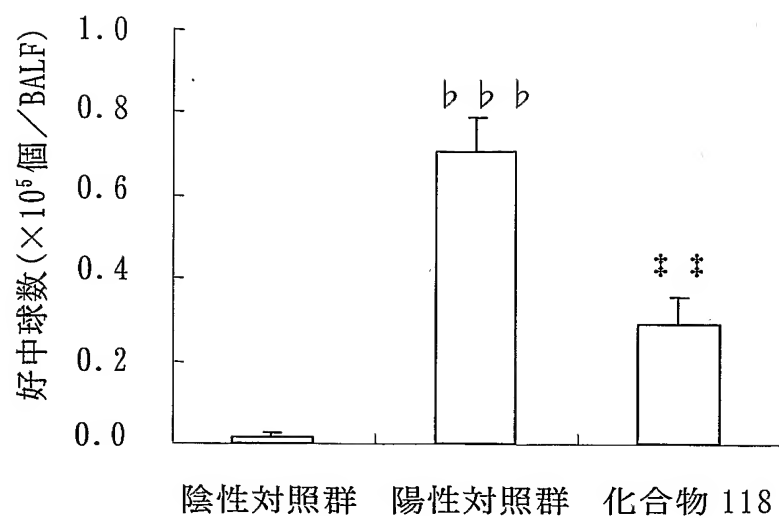
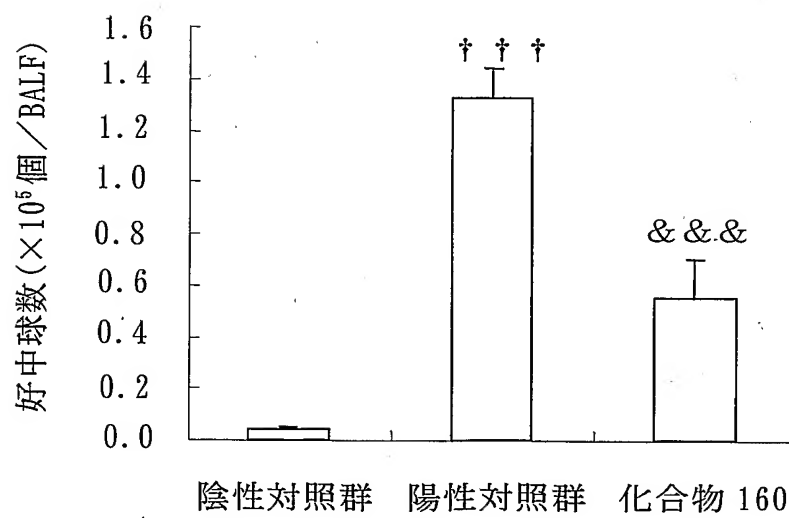


図 4





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003656

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, 31/4545, 31/496, 31/5377, A61P29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, 31/4545, 31/496, 31/5377, A61P29/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92/06081 A1 (Warner-Lambert Co., USA), 16 April, 1992 (16.04.92), & US 5242939 A	34, 40-42, 48-52, 54, 56
X	GB 2276383 A1 (Marck and Co., Inc., USA), 28 September, 1994 (28.09.94), & US 5374638 A	34, 40, 48-52, 54, 56
X	EP 669333 A1 (Uriach, J., Spain; Cia, S.A.), 30 August, 1995 (30.08.95), & JP 07-267951 A & US 5554624 A	34, 40, 48-52, 54, 56
X	EP 779276 A1 (Bayer A.-G., Germany), 18 June, 1997 (18.06.97), & JP 09-328466 A & US 6235770 A	34, 56



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 April, 2005 (21.04.05)

Date of mailing of the international search report

17 May, 2005 (17.05.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003656

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 7-61983 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 07 March, 1995 (07.03.95), (Family: none)	1-61,68-76
A	JP 2003-503351 A (Merck & Co., Inc.), 28 January, 2003 (28.01.03), & WO 01/000207 A1 & EP 1206260 A & US 6329380 B1	1-61,68-76
P,X	WO 2004/093912 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 04 November, 2004 (04.11.04), (Family: none)	1-8,59,68-70
P,X	WO 2004/017995 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 04 March, 2004 (04.03.04), (Family: none)	8,59,69-70

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/003656

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 62-67

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 62 to 67 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, 31/4545, 31/496, 31/5377, A61P29/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, 31/4545, 31/496, 31/5377, A61P29/00, 43/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 92/06081 A1 (Warner-Lambert Co., USA) 1992. 04. 16 & US 5242939 A	34, 40-42, 48-52, 54, 56
X	GB 2276383 A1 (Merck and Co., Inc., USA) 1994. 09. 28 & US 5374638 A	34, 40, 48-52, 54, 56
X	EP 669333 A1 (Uriach, J., Spain; Cia, S. A.) 1995. 08. 30 & JP 07-267951 A & US 5554624 A	34, 40, 48-52; 54, 56

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 04. 2005

国際調査報告の発送日

17. 5. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

8213

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 779276 A1 (Bayer A.-G., Germany) 1997.06.18 & JP 09-328466 A & US 6235770 A	34, 56
A	JP 7-61983 A (協和醗酵工業株式会社) 1995.03.07 (ファミリーなし)	1-61, 68-76
A	JP 2003-503351 A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド) 2003.01.28 & WO 01/000207 A1 & EP 1206260 A & US 6329380 B1	1-61, 68-76
P, X	WO 2004/093912 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2004.11.04 (ファミリーなし)	1-8, 59, 68-70
P, X	WO 2004/017995 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2004.03.04 (ファミリーなし)	8, 59, 69-70

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6 2 - 6 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 6 2 - 6 7 記載の発明は、ヒトの身体の治療に係る処置方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。